UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1955

N° 184

L'AMINO-ACIDURIE chez les CYSTINURIQUES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 2 Décembre 1955

PAR

Jean RESSES

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire de Lyon

Né le 11 Novembre 1927 à PARNAC (Lot)

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, Professeur ..... Président

POUYANNE, Professeur ..... } Juges

VERGER, agrégé ..... }

VILLAR, agrégé ..... }

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS

6, rue Sainte-Eugénie,

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547309_0025

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1955

N° 184

L'AMINO-ACIDURIE chez les CYSTINURIQUES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 2 Décembre 1955

PAR

Jean RESSES

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire de Lyon

Né le 11 Novembre 1927 à PARNAC (Lot)

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, Professeur ..... Président

POUYANNE, Professeur ..... Juges

VERGER, agrégé ..... Juges

VILLAR, agrégé ..... Juges

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS

6, rue Sainte-Eugénie,

1955

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN.

DOYEN : M. SIGALAS — **ASSESSEUR :** M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N.
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et hystologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la Tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérim ntale	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomalogique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie) M. MOUSTARDIER (Bacteriologie)

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAM L
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
	QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
	MORETTI
	LAVIGNOLLE
	MARTIN-DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DEPAULIS
	DARMAILLACQ
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIERE
	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
	M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-Stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Puériculture	VERGER
	PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE
	DARMAILLACQ
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopha macie	CORTESI
Droit medical international	AUBY
Medecine legale	L'ÉPÉE
Semeiologie medicale	LAVIGNOLLE
Semeiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie medicale	BERGOUIGNAN
	LEVY
	MORETTI
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIÈRE
	MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DES ELEVES ET ANCIENS ELEVES

DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

MORTS POUR LA FRANCE

A MES PARENTS

Modeste témoignage de mon affection et de ma gratitude pour tous leurs sacrifices.

A MA FEMME

Qui a illuminé les dernières années de ma vie d'étudiant.

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Medecin General Inspecteur DEBENEDETTI

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Directeur du Service de Santé de la IV^e^ Région Militaire,

Membre correspondant de la Société Médicale

des Hôpitaux de Paris,

Membre de la Société Française de Phtisiologie,

En respectueux hommage.

A Monsieur le Médecin-Général GIRAUD

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire,

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel FAURÉ

Médecin des Hôpitaux Militaires,

Médecin consultant de la IV^e^ Région Militaire,

Pendant un an, dans son service, il nous a fait bénéficier de sa haute expérience.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Médecin-Commandant TASEI

Chef du Service de Dermato-Vénéréologie

de l'Hôpital Militaire Robert-Picqué,

Il nous a témoigné une amabilité et une bienveillance constantes.
Nous l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Médecin-Capitaine DESANGLES

Chef du Détachement de Bordeaux de l'E.S.S.M.,

A NOS MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE

DE BORDEAUX ET DE LYON

A NOS MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

Au Docteur LOISEAU

Qui a bien voulu réaliser et interpréter nos chromatogrammes. Sans sa parfaite connaissance de la question, notre thèse eut été impossible.

Très sincères remerciements.

Au Docteur DULONG de ROSNAY

Au Docteur DUPUY

En remerciement.

A MES CAMARADES

DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur L. POUYANNE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique,

Chirurgien des Hôpitaux,

Officier d'Académie,

Monsieur le Professeur agrégé P. VERGER

Médecin des Hôpitaux,

Qu'il veuille agréer ici nos sincères remerciements pour nous avoir inspiré ce travail et nous avoir aidé à sa réalisation.

Monsieur le Professeur agrégé VILLAR

Chirurgien des Hôpitaux,

Officier d'Académie,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. FONTAN

Professeur de Clinique Médicale Infantile,

Médecin des Hôpitaux,

Officier de l'Instruction Publique,

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le prions de trouver ici l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect.

L'AMINO-ACIDURIE

chez les

CYSTINURIQUES

PLAN

Voici le plan que nous proposons :

I. — LA LITHIASE CYSTINIQUE

1° Généralités :

a) Historique — Etiologie.

b) Clinique.

c) Physio-pathologie.

d) Traitement.

2° Les données de la chromatographie dans la lithiase cystinique :

a) Généralités sur les acides aminés.

b) Les méthodes de dosage.

c) La chromatographie des acides aminés urinaires chez le sujet normal.

d) Résultats de l'amino-acidurie chez les lithiasiques et leur famille.

e) Conclusions physio-pathologiques.

II. — LES AUTRES AMINO-ACIDURIES

1° La cystinose.

2° Maladie de Wilson - Maladies hépatiques - Rachitisme.

III. — RELATIONS ENTRE LITHIASE CYSTINIQUE ET CYSTINOSE

1° Principaux tests de différenciation.

2° Principales théories en présence.

3° Apport de nos résultats chromatographiques à ces théories.

IV. — OBSERVATIONS

V. — RESULTATS DE NOS ANALYSES

VI. — CONCLUSIONS

LA LITHIASE CYSTINIQUE

Généralités.

1° *Historique.*

Elle fut découverte par Wollaston. Les premières études cliniques sérieuses ont été faites par Debré, Freudenberg et Fanconi, qui en ont bien précisé le cadre. La première grande progression de notre connaissance dans la cystinurie résulte des travaux de Lewis qui, en 1932, s'appliqua au problème de l'incidence vraie de la cystinurie dans la population. Il examina l'urine de 10.534 personnes saines et ne trouva pas moins de dix-huit cas de cystinurie vraie, ainsi que vingt-deux autres cas de degrés moindres. Comme ces quarante personnes étaient en bonne santé apparente, et n'avaient pas d'antécédents de maladie rénale, il était évident que le pronostic de l'affection ne pouvait être aussi sérieux qu'on l'avait supposé auparavant.

Il faut citer les travaux de Brand et ses collaborateurs vers 1930. C.-E. Dent s'est beaucoup intéressé à la question, comme le montre notre bibliographie. Ses derniers travaux que l'on peut retrouver dans « The Journal of Clinical Investigation » (septembre 1954) tendent toujours à confirmer sa théorie rénale.

2° *Etiologie.*

Il est communément admis que la cystinurie est une maladie familiale qui présente un caractère héréditaire récessif. Elle peut persister toute la vie, elle peut entraîner la forma-

tion de calculs. Les travaux de Lewis montrent combien sa fréquence est grande et les risques de lithiase relativement minimes.

Depuis sa découverte, nombreux sont ceux qui ont insisté sur son caractère familial. L'observation de Kretshner est typique, sur six membres d'une famille, deux avaient des calculs, deux avaient des cristaux, un était normal. A ce propos, il nous semble bon de rapporter quelques arbres généalogiques parmi les plus typiques que nous avons relevés dans une étude récente de Harris et Warren dans « The Annals of Eugenics » (septembre 1953) où nous voyons très nettement le caractère familial que revêt la cystinurie avec, ça et là, des accidents lithiasiques.

Voici la légende de ces tableaux (voir planches spéciales à la fin de la thèse) :

● Cystinurie importante avec formation de calculs.

⊘ Pas de calculs, mais cystinurie et créatinurie assez importantes.

○ Taux faibles de cystine et de créatinine.

N.T. Urines non testées.

3° *Clinique et physiopathologie.*

Pour la cystinurie simple, il n'y aura aucun signe clinique capable de la mettre en évidence. Quelquefois, cependant, l'urine dégage une odeur nauséabonde de SH_2 par décomposition bactérienne de la cystine, mais très souvent l'urine reste claire et n'a pas d'odeur.

Si l'affection vient à se compliquer de lithiase, nous aurons alors les symptômes normaux de la lithiase urinaire. Suivant la position des calculs, nous aurons :

— Lithiase rénale eu uréthérale,

— Lithiase vésicale.

a) Lithiase rénale et uréthérale. — La lithiase rénale n'est pas toujours révélée par des manifestations hautement suggestives, telles que colique néphrétique avec ses irradiations descendantes et son cortège de symptômes urinaires, ou par une hématurie provoquée par la marche et calmée par le repos. En règle, toute crise douloureuse du foie ou de l'abdomen, même en l'absence de symptômes urinaires, doit faire penser à la lithiase rénale, surtout si la douleur apparaît après des secousses ou une fatigue et s'atténue ou disparaît par le repos.

Elle peut être aussi révélée par des symptômes banaux, tels que pollakiurie, dysurie, ténesme.

La lithiase n'est parfois révélée qu'à l'occasion d'une complication : pyélo-néphrite, crise d'anurie.

b) Lithiase vésicale. — L'hématurie est le « signal symptom »; elle est favorisée par l'effort. Souvent le malade se plaint bien avant d'une sensation pénible de lourdeur du périnée; on note enfin de la pollakiurie, de la rétention ou de l'incontinence d'urine.

Le diagnostic repose sur l'identification de la cystine dans l'urine. Le plus souvent on trouve des cristaux de cystine dans le sédiment, il s'agit de tablettes hexagonales à six faces. L'addition d'ammoniaque dissout les cristaux qui se reforment par évaporation ou par addition d'acide acétique.

Quels sont donc les facteurs qui pourraient expliquer le fait que, pour une cystinurie égale, chez certains il y a formation de calculs, et chez d'autres pas.

Kolicher estime que l'on ne peut pas faire intervenir dans le cas de la cystine la théorie de l'agglomération de la substance sur une charpente, et pense qu'il peut être dû à un changement brusque de la concentration de l'urine. Wolker soutient la nécessité d'une substance sément, dérivée du fibrinogène, ou de la fibrine. Cette formation toutefois est inconnue.

On pense qu'elle serait provoquée par une réaction inflammatoire due aux cristaux eux-mêmes ou à des bactéries passant à travers le rein en grand nombre.

On a beaucoup parlé de la stase urinaire et du rôle de l'infection. C'est l'opinion de Thomas qui trouve une obstruction urétéro-pelvienne à l'opération. De même, la malade de Thévenot eut, en 1930, une poussée d'infection urinaire à colibacilles. Mais ne pourrait-on pas supposer que le calcul ait été à l'origine de l'infection et de la stase.

D'autres auteurs attribuent un rôle à une infection urinaire latente due au « proteus ammoniae ». Hager a isolé ce proteus dans cinq cas de lithiase cystinique vésicale.

Harris et Brand pensent que l'instabilité de la cystine et son insolubilité sont un facteur important de la formation du calcul.

4° *Traitement.*

Le même traitement que pour toutes les lithiases s'impose.

Il faut viser avant tout à supprimer précocement le foyer d'infection.

a) Localement par extraction du ou des calculs; dans le cas de lithiase vésicale, la lithotritie est le procédé de choix; la cystostomie est préférable s'il s'agit d'un gros calcul.

Dans le cas de calcul rénal, il faut viser avant tout à une intervention conservatrice par suite de la récidive fréquente de tous les calculs. Il faudra donc rejeter, à moins qu'on ait la main forcée, la néphrectomie, au bénéfice de la néphrostomie et surtout de la pyélotomie, lorsque cette dernière est praticable.

b) A distance, il faudra établir un drainage libre du trajet urinaire. Les auteurs américains préconisent pour éviter

les récidives, le cathétérisme urétéral répété, et l'irrigation du bassinet avec du bicarbonate de soude à 1 %. Ils sont arrivés à préconiser ce seul traitement médical pour désintégrer les calculs dans les voies urinaires.

Il nous semble cependant que la lithiase appartient à la chirurgie conservatrice, en raison des risques de bilatéralité et de récidives.

Les données de la chromatographie dans la lithiase cystinique.

1° *Généralités.*

Les différentes méthodes de dosage des acides aminés par chromatographie ascendante sur papier ont donné un nouvel essor, véritablement considérable aux connaissances que nous avions de la composition en acides aminés des protéines et des milieux biologiques en général, ainsi qu'à la connaissance du métabolisme et de physio-pathologie des acides aminés.

Cette méthode sur papier est de première importance pour l'analyse qualitative des acides aminés. Elle a servi en particulier entre les mains de W. A. Stein à étudier l'aminoacidurie du cystinurique et celle de l'homme normal, et dans ce cas particulier, elle a servi à montrer que chez le cystinurique ce n'était pas seulement la cystine qui était éliminée en quantité trop importante, mais aussi d'autres acides aminés, certains se trouvant normalement dans l'urine et étant seulement augmentés, d'autres apparaissent d'une façon anor-anormale.

Les acides aminés. — Tous sont formés par une ou deux fonctions acides COOH et une ou deux fonctions aminées NH_2; pour la proline les fonctions NH_2 font partie d'un noyau composé. Tous possèdent en outre une chaîne carbonée du type (- CH_2 -) N.

Le plus grand nombre d'entre eux possèdent enfin une fonction polaire variable selon l'acide aminé (OH; COOH; NH_2, C_6H_5; C_6H_4OH). La forme, la longueur de la chaîne carbonée et les groupes polaires serviront de base pour une classification des acides aminés.

Toutes les formules ont été vérifiées par une synthèse qui reproduit un acide aminé dont les propriétés sont en tous points semblables à celles de l'acide aminé naturel. Les principaux groupes d'acides aminés sont les suivants :

a) Acides mono-aminés : acides mono-carboxyliques sans groupe polaire : Glycocolle, B alanine, valine, norvaline, leucine et norleucine.

b) Acides mono-amino-décarboxyliques : acide aspartique, acide glutamique.

c) Acides di-amino-mono-carboxyliques : arginine, ornithine, lysine, citrulline.

d) Acides hydroxy-acides aminés : sérine, thréonine.

e) Acides aminés soufrés : cystéine, cystine, méthionine.

f) Acides aminés à noyau benzénique : phényl-alanine, tyrosine.

g) Acides aminés à noyau pyrrole : proline, hydroxyproline.

h) Acides aminés à noyau imidazol : histidine.

i) Acides aminés à noyau indolique : tryptophane.

j) Acides aminés iodés : mono-iodotyrosine, diodotyrosine thyroxine.

A) Propriétés physiques.

1° Les acides aminés sont solubles dans l'eau. La cystine et la tyrosine seuls sont peu solubles.

Les polypeptides donnent des solutions vraies jusqu'à ce que leur chaîne atteigne une certaine longueur.

2° Ils sont peu solubles dans l'alcool, seule la proline est de beaucoup la plus soluble. Les acides di-aminés sont presque insolubles. Dakin a étudié la solubilité des acides aminés dans l'acide Butylique et en a tiré une méthode de séparation de ces acides en divers groupes.

3° Ils ont chacun un PH iso-électrique, à ce PH le courant est sans action.

4° Les acides aminés dévient tous la lumière polarisée et pour un type donné, le sens de la déviation dépend du radical.

5° Les acides aminés sont cristallisés, cette cristallisation est aisée pour certains d'entre eux, tels que le glycocolle, la leucine, la tyrosine et la cystine; elle est plus difficile pour d'autres.

Le glycocolle donne des prismes monocliniques, la tyrosine de fines aiguilles, la leucine des feuillets, la cystine des tablettes hexagonales.

6° Les acides aminés sont incolores.

B) Propriétés chimiques.

Les diverses réactions chimiques — que nous n'énumérerons pas — qui se réalisent entre les acides aminés et les

réactifs, aboutissent soit à une dénaturation, leur intérêt est d'ordre analytique; soit à une transformation sans dénaturation, leur intérêt est alors souvent d'ordre thérapeutique.

C) Quelques propriétés particulières a la cystine.

Presque insoluble dans l'eau et dans l'alcool, plus soluble dans l'urine, deux facteurs de solubilité y sont importants, d'une part la présence de sels inorganiques variés, d'autre part l'action de certains colloïdes urinaires, préviennent ou retardent la cristallisation de la cystine.

Pour les sels inorganiques, l'effet du chlorure de calcium est le plus marqué.

Par oxydation, elle est transformée en deux molécules d'acide cystinique.

Chauffée, elle brunit et finalement brûle en donnant une odeur âcre, piquante, alliacée; la flamme est bleue.

2° *Dosage des acides aminés.*

Il y a un très grand nombre de méthodes pour réaliser cette opération; nous n'indiquerons que celles qui sont le plus souvent utilisées.

A) La méthode chromatographique.

Moore et Stein en 1949 ont déterminé 99 % des acides aminés de l'albumine des sérums bovins et la β lacta-globuline en adsorbant l'hydrolysat, c'est-à-dire le mélange d'acides aminés sur une colonne d'amidon. Leur élution, c'est-à-dire leur libération se fait progressivement au moyen de l'emploi d'un mélange n-butanol (une partie), de n-propanol (2 parties)

et de ClH, 0,1, N (une partie) d'abord, puis d'un mélange de propanol (2 parties) et de ClH, 0,5, N (une partie) ensuite. Les acides aminés passent dans l'éluat lentement et le liquide d'élution coule goutte à goutte dans les tubes automatiquement renouvelés au cours de plusieurs heures. Ces tubes sont ensuite traités par une solution de ninhydrine qui donne à chaud une teinte violette proportionnée à la quantité d'acides aminés contenus dans le tube. On porte en ordonnées la concentration en acides aminés calculée en milli-molécules et en abcisses le nombre de centimètres cubes d'éluant correspondant. On obtient une courbe qui figure un clocher pour chaque acide aminé présent. Le rapport des surfaces de chaque acide aminé à la surface totale donne le pourcentage de chacun d'eux.

Cette méthode est longue et délicate. Il en existe une plus simple, c'est la méthode « par chromatographie ascendante sur papier ». Nous en verrons le détail au compte-rendu de nos anlyses. Nous employons là le phénol tamponné pour la première dimension et le mélange collidine-lutidine pour la deuxième dimension.

B) La méthode bactériologique.

Elle utilise certaines souches de bacille lactique qui ne peuvent pousser qu'en présence de certains acides aminés qui leur sont indispensables. D'autre part, le développement du bacille est proportionnel à la quantité d'acides aminés indispensables présents, d'où une méthode bactériologique de dosage. Elle est très coûteuse et très délicate.

C) Les méthodes chimiques.

Elles reposent sur certaines des propriétés chimiques des acides aminés. Chacune d'elles est adaptée à un acide aminé utilisant la propriété la plus favorable. Celle-ci est attachée à

la longueur de sa chaîne carbonée ou à la nature de ses groupes polaires.

Les acides aminés les plus fréquemment rencontrés dans les urines sont les suivants :

— Acide amino-acétique,
— Histidine,
— Glutamine
— Sérine,
— Cystéine,
— Thréonine,
— Arginine,
— Tyrosine,
— Phényl-alanine,
— Glycocolle,
— Glycine,
— Tryptophane,
— Lysine,
— Alanine,
— Valine,
— Proline,
— Leucine,
— Iso-leucine,
— Méthionine,
— Acide glumatique,
— Acide aspartique.

3° *Métabolisme des acides aminés dans l'organisme.*

Ils proviennent de la dénaturation dans l'organisme des protéines (exogènes ou endogènes) par des agents biologiques qui sont les enzymes dont l'action est complexe.

La dégradation des acides aminés aboutit toujours à deux éléments; d'une part, une chaîne carbonée d'acides gras, d'autre part de l'ammoniaque.

L'ammoniaque peut être libérée avant d'être reprise pour entrer dans le cycle de l'uréogénèse et dans ce cas l'acide aminé a été désaminé. Mais l'ammoniaque peut n'être pas libérée; dans ce cas, le groupement aminé passe directement de l'acide aminé sur un acide cétonique qu'il transforme en acide aminé : il y a eu, non pas désamination, mais transmination.

Les systèmes enzymatiques de désamination et de transmination n'interviennent pas que dans le catabolisme des acides aminés mais aussi dans leur anabolisme.

Les acides aminés provenant de l'hydrolyse et ceux qui viennent de l'alimentation concourent indifféremment à la resynthèse des protéines tissulaires et à la formation d'urée ou d'ammoniaque.

On peut donc se représenter les protéines cellulaires comme étant en équilibre avec les amino-acides qui les constituent, un échange permanent s'effectuant entre les amino-acides libres et combinés.

Les acides désoxyribonucléiques du noyau et par la suite des particules génétiques elles-mêmes pourraient intervenir dans la synthèse des protéines. Cette hypothèse est étayée par les constatations de Casperson qui a observé une véritable sécrétion de protéines du noyau vers le cytoplasme.

Les acides aminés au niveau du rein.

Donc, comme nous venons de le voir, les acides aminés des diverses protéines tissulaires sont échangés avec ceux du plasma, comme l'ont montré les expériences effectuées à l'aide d'acides aminés marqués avec des atomes isotopes.

Les produits du catabolisme protidique, notamment les substances de déchets, se retrouvent dans le plasma qui constitue le véhicule de ces substances, qui en assure la répartition dans l'organisme, qui les amène d'un organe à un autre; l'ammoniaque sous forme de glutamine (acide glutamique + radical aminé des acides aminés provenant du métabolisme tissulaire et de l'alimentation) des tissus jusqu'au rein ou jusqu'au foie; les acides aminés du tube digestif et du foie jusqu'aux tissus qui les utilisent, les substances de déchets (urée, acide urique, créatinine) des tissus jusqu'au rein.

La créatine est elle-même synthétisée dans le foie, dans les muscles à partir de trois acides aminés (arginine, glycocolle et méthionine); elle se lie à l'acide phosphorique sous forme

de phosphagène; c'est à partir du phosphagène que se forme la créatinine constitutant normal du sang, que l'on retrouve dans les urines.

Tout le monde connaît les trois fonctions rénales grâce auxquelles se fait l'élimination urinaire : la sélection; la concentration; la synthèse. La désamination au niveau du rein est très importante, il y a formation d'ammoniaque que l'on retrouve dans les urines sous forme de sel ammoniacal.

Quand on analyse les acides aminés dans un grand nombre d'urines normales, on voit que la distribution des taches sur les chromatogrammes sur papier, obtenue avec l'urine, diffère nettement de celle du plasma normal traité de la même manière. Premièrement, les quantités d'acides aminés se trouvant dans l'urine en un temps donné sont très petites en comparaison des quantités de plasma filtré dans le filtrat glomérulaire dans le même temps : c'est-à-dire que les coefficients d'épuration plasmatique des acides aminés sont très bas. Cependant, la concentration des acides aminés dans l'urine, sauf si celle-ci est très diluée, est généralement plus haute que celle du sang. Ensuite, les coefficients d'épuration plasmatique des acides aminés individuels doivent être très différents les uns des autres, puisque la distribution finale des taches faites par l'urine ne ressemblent pas du tout à celles du plasma. La glycine, par exemple, qui est presque toujours l'acide aminé principal des urines, s'y trouve en beaucoup plus grande quantité que la plupart des autres acides aminés. Dans le plasma, la glycine se trouve en petite quantité, il faut donc que le coefficient d'épuration plasmatique soit plus élevé pour la glycine que pour les autres substances. De même, bien que la distribution des acides aminés dans le plasma humain examinée jusqu'ici soit très semblable chez tous les sujets normaux, la distribution dans l'urine varie beaucoup chez les sujets différents et aussi chez les différentes espèces animales, tandis qu'elle reste assez constante chez le même individu suivi pendant une période prolongée. Il est donc clair que la distribu-

tion urinaire des acides aminés est imposée surtout par les reins qui agissent d'une façon assez constante pour un cas donné comme si l'hérédité était responsable.

Pour beaucoup, le trouble de l'élimination des acides aminés chez les cystinuriques se réduit à un trouble enzymatique au niveau du rein qui modifierait le résultat final de l'épuration rénale en ce qui concerne les acides aminés.

4° *Résultats du dosage des acides aminés urinaires chez le sujet normal.*

Quand on analyse les acides aminés dans un grand nombre d'urines normales, on voit tout de suite que la distribution des taches sur les chromatogrammes sur papier obtenue avec l'urine varie beaucoup chez les sujets différents et les différentes espèces animales, tandis qu'elle reste assez constante chez le même individu suivi pendant une période prolongée. Mais toutefois il a été établi une moyenne à partir de ces variantes, qui, en définitive les représente bien car elles oscillent faiblement de part et d'autre.

Voici la liste des acides aminés que l'on trouve dans l'urine des sujets normaux :

— Méthionine-histidine ;
— Tache « T » (non identifiée) ;
— Glutamine ;
— Alanine ;
— Glycine (quantités nettement supérieures aux autres) ;
— Taurine ;
— Sérine.

A la fin, nous trouverons le chromatogramme à deux dimensions de l'urine normale.

5° *Résultats du dosage des acides animés urinaires chez le lithiasique.*

C. E. Dent a constaté que chez la plupart des cystinuriques il y avait une tendance à l'amino-acidurie et que, principalement, trois acides se retrouvaient presque invariablement dans l'urine (cystine, lysine, arginine). Ses travaux furent confirmés par H. A. Harper, M. Grossman, P. Henderson et H. Steinbach dans « American Journal of diseases of children » 1952, 84, 327. Ces auteurs trouvent que les taux urinaires de ces acides aminés différent de ceux du sang qui eux ne subissent aucun changement.

Ces trois acides aminés sont le plus régulièrement retrouvés dans l'urine des cystinuriques, on peut dans certains cas en trouver d'autres mais généralement jamais en aussi grande quantité que dans la cystinose; et si l'amino-acidurie est en effet, comme le disent les américains, le lien qui relie cystinurie et cystinose, elle sert aussi à les différencier car ce trouble est d'inégale importance dans les deux cas : dans la cystinose, l'élimination urinaire des acides aminés est beaucoup plus élevée et ces mêmes auteurs disent que « le diagnostic différentiel entre une amino-acidurie du type Fanconi et une amino-acidurie simple, peut être aidé par le fait que l'élimination des acides aminés est qualitativement et quantitativement différente.

Nous verrons que, dans nos deux observations de cystinuriques, il y a, au contraire, une élimination très importante d'acides aminés, ce qui tend à nous faire penser que le trouble génétique partout invoqué intéresse non seulement la cystine, la lysine et l'arginine, mais beaucoup d'autres acides aminés. Ce trouble serait donc beaucoup plus important et beaucoup plus général qu'on le croyait.

LES AUTRES AMINO-ACIDURIES

La cystinose.

1° *Physiopathologie.*

Nombreux sont les auteurs qui ont étudié l'étiologie et la physiopathologie de la cystinose et qui ont émis des hypothèses diverses.

Il existe des arguments valables pour la considérer comme une affection héréditaire génotypique transmise comme un caractère mendellien récessif non lié au sexe (Lamy, M. Aussannaire). La physiopathologie de ce trouble reste très obscure :

— Déficit congénital du tube rénal (Fanconi et Mac Cune) ;

— Mauvaise utilisation de la cystine par le rein (Lenneveh) ;

— Trouble métabolique des acides aminés soufrés (De Lignac, Freudenberg) ;

— Trouble métabolique de la désamination des acides aminés (Fanconi) ;

— Trouble métabolique de l'utilisation des amino-acides dans les cellules réticulo-endothéliales (Baar et Bickel) ;

— Déficit congénital des composés organo-phosphatés (Freudenberg).

Le plus probable est qu'il existe un trouble de la synthèse protéique et que l'ensemble des acides aminés reste disponible : les moins solubles, comme la cystine déposent, les autres sont éliminés par le rein.

Ce trouble, si l'on en croit Baar est propre aux cellules du système réticulo-endothélial.

2° *Historique.*

En 1903, Abderhalden et Kaufmann ont publié l'observation d'un garçon de 21 mois qui était mort « d'inanition » à la suite d'une néphrite chronique avec dystrophies osseuses. A l'autopsie la paroi intestinale, le foie, la rate et les ganglions mésentériques renfermaient des dépôts cristallins de cystine. Trois de ses frères et une sœur étaient morts auparavant avec des symptômes identiques. Enfin, le grand-père paternel, le père et deux frères, quoique bien portants, présentaient de la cystinurie. Cette observation qui à l'époque n'avait suscité qu'un intérêt médiocre, avait d'abord été rapprochée de la lithiase cystinique familiale, affection assez fréquente, décrite par Wollaston en 1819.

Mais, en 1924, vint à paraître le premier des mémoires de Lignac (de Leyde) qui, à l'autopsie des trois enfants atteints de néphrite chronique avec rachitisme, avait découvert des dépôts de cystine dans la plupart des viscères. Dans ses publications ultérieures Lignac confirma et compléta ces constatations. Mais l'intérêt n'en fut compris que plus tard grâce aux travaux de Fanconi (1931), de De Toni (1933) et de Debré (1934) dont les études concordantes devaient permettre l'identification d'une maladie nouvelle caractérisée par :

- Nanisme ;
- Diabète rénal ;
- Acidose ;

— Rachitisme tardif hypophosphatémique;

— Troubles du fonctionnement rénal.

Cependant, la cystinose y était restée méconnue et c'est seulement en 1937 que Beumer et Wepler firent à postériori le diagnostic de « Syndrome de Debré-de Toni-Fanconi » chez un enfant dont les viscères avaient été trouvés infiltrés de cystine. Ils avancèrent que la cystinose de Lignac et le syndrome de « Debré-de Toni-Fanconi » n'étaient que deux aspects d'une même maladie. En 1942, Van Greweld et Grunbaum émirent la même opinion qui reçut peu à peu l'adhésion de tous les auteurs.

Recherchée dans le syndrome de « Debré-de Toni-Fanconi » la cystinose y a été depuis lors constamment retrouvée. L'infiltration cystinique peut d'ailleurs être démontrée in vivo dans la cornée au moyen de la lampe à fente (Burki 1941), dans la moelle (Esser 1941) et dans les biopsies conjonctivales ou ganglionnaires.

Le nombre des observations a augmenté rapidement; on en connaît aujourd'hui 55 cas.

En France, la première a été rapportée par Maschas et Lamotte. La deuxième par Jeune, Vialtel, Etienne et Vibert. D'autres par Caussade, Niéman et Pierson dans la « Presse Médicale » du 28 avril 1954. R. Debré et P. Royer en ont publié d'autres en 1954.

— Période de début. — Elle apparaît vers la fin de la première ou deuxième année. Elle se caractérise par une soif intense avec polyurie : l'enfant boit fréquemment et avec tant d'excès qu'il en vomit; il présente de l'anorexie pour les aliments solides et arrive à avoir de l'anorexie chronique; constipation ou alternative de diarrhée ou de constipation. Il est possible qu'il ait des variations de température en raison du désordre métabolique de l'eau et des infections surajoutées.

Dans les cas d'infection aiguë, ce désordre du métabolisme de l'eau conduit à la déshydratation et à la mort rapide.

— Période d'état. — La dystrophie est habituelle dans la cystinose : l'arrêt de croissance est constant et on peut trouver du nanisme. Evidemment, plus longue est la durée de la maladie, plus marqués sont les arrêts de croissance. Aussi chez les enfants qui meurent d'insuffisance rénale dans la deuxième, troisième et quatrième année de leur vie, l'arrêt de la croissance est moins apparent que chez les enfants plus vieux; ce rachitisme réagit mal à la vitamine D, à l'huile de foie de morue et aux rayons ultra-violets.

Au point de vue urinaire, on trouve : des leucocytes, quelques hématies et des cylindres hyalins ou granuleux.

En général, on trouve de l'albuminurie.

Mais on ne pourra porter le diagnostic avec assurance que dans les cas où l'on aura trouvé de la cystine dans les urines, soit spontanément, soit après une diète, un régime riche en cystéine et méthionine.

Par ailleurs au point de vue histo-pathologie, on trouve souvent des cristaux de cystine dans :

— la moelle;

— le foie;

— la rate;

— les os;

— les yeux (cornée);

— les reins.

Dans les derniers stades de la maladie la sclérose et l'atrophie rénale augmentent et ce sont ces cas qui se terminent par l'urémie.

— Evolution. — Très variable. D'après Freudenberg, le temps le plus court de survie est de cinq mois et la période la plus longue connue de vingt-quatre ans et demi.

La mort, au début, vient d'une affection intercurente; l'insuffisance rénale et la mort par urémie augmentent avec la durée de la maladie.

Les principales autres cystinuries.

Maladie de Wilson.

C'est une maladie rare qui atteint les enfants et les jeunes gens.

Cliniquement, elle se caractérise par :

a) Rigidité et tremblement exagéré par le mouvement accompagné de dysarthrie et de dysphagie (dégénérescence lenticulaire progressive).

b) Hépatite nodulaire avec cirrhose habituellement latente

c) Parfois anneau vert à la périphérie de la cornée (anneau de Kayser-Fleischer).

d) Forte amino-acidurie d'origine rénale qui peut quelquefois atteindre des taux susceptibles de former des calculs.

Maladies hépatiques.

— Atrophie jaune aiguë du foie et autres ictères graves.

On rencontre souvent dans ces cas là une amino-acidurie massive comprenant de grandes quantités de cystine; leur intérêt spécial est que l'amino-acidurie accompagne et est vraisemblablement le reflet du taux élevé de ces acides aminés dans

le sang. C'est ici sans doute une erreur métabolique de désamination, portant surtout sur la leucine et la tyrosine.

— Maladies du foie (légères et chroniques).

Il apparaît que chez de tels malades des changements de distribution de quelque complexité peuvent arriver, comprenant seulement peu d'acides aminés à la fois. Au cours de la première étape, un signe discret du trouble du fonctionnement est l'élimination augmentée de cystine urinaire. Dans les atteintes hépatiques un peu plus graves, les acides aminés qui se trouvent ensuite ajoutés à la cystine sont :

— acide amino-iso-butyrique,

— méthyl-histidine,

— puis les acides aminés plus communs à faible concentration s'ajoutent pour former une amino-acidurie généralisée d'intensité modérée; ceux-ci augmentent de plus en plus jusqu'à constituer l'amino-acidurie massive de l'ictère grave.

La cystine occupe donc une place de première importance dans les maladies du foie. Cette cystinurie est hépatique.

C. E. Dent donne l'explication suivante : « Nous avons naturellement étudié le mécanisme de formation de cette cystinurie hépatique. Il n'y a vraisemblablement pas de doute qu'elle résulte d'un taux élevé dans le sang. Donc elle est probablement le premier exemple d'une véritable — erreur du métabolisme — spéciale à la cystine et ne s'étendant pas aux autres acides aminés. Je répète pour ne pas vous laisser de doute sur le sujet, que dans les formes les plus discrètes de troubles du fonctionnement hépatique, des quantités excessives de cystine sont éliminées dans l'urine sans lysine ni arginine. On peut donc différencier facilement une cystinurie hépatique d'une cystinurie rénale, par les chromatogrammes de l'urine sans qu'il soit nécessaire d'examiner le sang. Il est

curieux de remarquer que bien que la cystinurie hépatique soit la forme la plus commune de la cystinurie, elle n'a pas été reconnue auparavant du moins chez les sujets atteints de maladie discrète du foie. Je crois que ce fait s'explique ainsi : dans la grosse élimination de cystine de l'ictère grave, la cystine ne cristallise facilement que parce qu'elle est tenue en solution par les autres acides aminés présents; dans l'élimination moindre de cystine de l'insuffisance hépatique chronique, il n'y en a pas assez pour cristalliser facilement, et finalement, l'épreuve au cyanure-nitro-prussiate de soude est presque toujours négative. »

Voici un tableau proposé par Dent pour résumer les diverses conditions dans lesquelles on trouve une élimination excessive de cystine dans l'urine.

	ACIDES AMINÉS EN EXCÈS DANS L'URINE.	SYNDROMES CLINIQUES
I. - *Cystinurie rénale* (concentration normale de cystine dans le plasma).	*a*) Cystine + lysine + arginine.	Etat généralement normal. Quelquefois calculs de cystine et atteinte rénale.
	b) Tous les acides aminés communs avec cystine et lysine ± arginine.	Maladie de Lignac (cystinose). Syndrome de Toni-Debré-Fanconi.
	c) Tous les acides aminés communs avec cystine et lysine + arginine.	Maladie de Wilson.
II. - *Cystinurie hépatique* (concentration élevée de cystine dans le plasma).	*a*) Cystine seule.	Légère atteinte hépatique (quelle qu'en soit la cause).
	b) Cystine et 2 ou 3 autres acides aminés rares (pas de lysine).	Atteinte plus sévère du foie.
	c) Cystine et tous les autres acides aminés communs.	Atrophie jaune aiguë, quelquefois ictère grave.

RELATIONS ENTRE LITHIASE CYSTINIQUE ET CYSTINOSE

Principaux tests de différenciation.

La cystinose n'a rien de commun à priori avec la cystinurie; en effet, nous pouvons établir les principales différences de la façon suivante :

a) La cystinurie est beaucoup plus fréquente (1/600 en moyenne dans la population anglaise au lieu de 1/40.000).

b) Elle est en règle bénigne et ne présente pas de tableau clinique typique, alors que dans la cystinose il est très complexe (enfants très jeunes, polyurie et polydipsie intenses, anorexie rebelle, état dystrophique avec rachitisme sévère, uvio et vitamino-résistant, urines albumineuses, glucosuries sans hyperglycémie).

c) Elle est caractérisée par la présence dans les urines de cystine, lysine et histidine.

d) C'est une maladie héréditaire dominante, disent certains; beaucoup d'autres pensent qu'elle est récessive comme la cystinose.

Le PH urinaire reste un très bon test de différenciation des deux maladies « alcalinité quasi-constante dans la cystinose ».

Debré écrit : « Une des particularités de la cystinose est une amino-acidurie anormale par le nombre et la quantité des amino-acides éliminés ».

Cette amino-acidurie généralisée ne se rencontre que : dans les insuffisances hépato-cellulaires — la galactosurie — la maladie de Wilson — la stéatorrhée — l'intoxication par la vitamine D — Certaines polycories glycogéniques hépato-rénales — rachitisme commun avitaminique (Debré et Jonxis).

Cette thèse nous montrera que dans la cystinurie il y a aussi une amino-acidurie généralisée.

Principales théories encore en présence.

A l'heure actuelle, nous trouvons encore deux principales théories en présence. Les tenants de l'ancienne théorie de « The Inborn error of metabolism » de Carrod, qui, s'ils en viennent à admettre un trouble rénal secondaire pensent toujours que le primum movens est un trouble métabolique, et les tenants de la théorie rénale qui pensent que le trouble fondamental est au niveau du rein.

1° *Théorie métabolique.*

La déviation congénitale du métabolisme des acides aminés soufrés, spécialement de la méthionine, peut aboutir à deux ordres de troubles suivant l'âge où elle se manifeste, résultant l'un et l'autre de la production en excès de cystine et autres acides aminés dans l'organisme (la dégradation normale méthionine ➛ homocystéine ➛ cystine ➛ sulfate, aboutissant ici anormalement à la cystine par oxydation de la cystéine).

« La cystinose est également familiale et est en rapport avec la cystinurie, pour autant que chez le grand-père et chez le père existe une cystinurie et que l'enfant souffre de cystinose. » (E. Abderhalden.)

« Actuellement, on pense que dans les deux maladies il existe la même déficience métabolique, notamment dans la dégradation d'une série d'acides aminés ou de protéines contenant du soufre. » (G.O.E. Lignac.)

La physiopathologie, pour les tenants de cette théorie, découle des découvertes suivantes :

J.-H. Muller isola en 1923 un acide aminé soufré de la caséine, Borger en détermina la constitution et le nomma « méthionine ».

Dans le régime des jeunes rats en voie de croissance, la méthionine peut remplacer complètement la cystine, mais l'inverse n'est pas vrai (W. C. Rose et coll., 1936). Brand et collaborateurs en 1935 purent démontrer que l'adjonction de cystine ou méthionine au régime chez des patients souffrant de cystinurie augmentait considérablement l'excrétion de cystine. On savait déjà depuis longtemps que l'adjonction de cystine au régime des malades souffrant de cystinurie n'augmentait pas l'excrétion de cystine par l'urine.

Rose et Wood, 1941, constatèrent que l'organisme peut former de la cystine à partir de la méthionine. On cherche maintenant à attribuer la perturbation dans la cystinurie à l'incapacité de la part de l'organisme à oxyder la cystéine en sulfate, comme celà se passe normalement (Lignac). La cystéine serait oxydée en cystine, ce qui donne lieu à une formation exagérée de cystine, ce serait là « the inborn error of the metabolism. » (Carrod.)

Méthionine → Homocystéine
↓
Cystothionamine → Cystéine → sulfate
↓
Cystine

On tend actuellement à transposer ces données à la cystinose et à attribuer la précipitation de cystine au sein des

tissus à un dérèglement du métabolisme des acides aminés soufrés dans le sens de la production de cystine aux dépens de la cystéine. Comme ce sont surtout les reins d'enfants très jeunes qui sont sensibles à la cystine et qui en subissent les dommages, la cystinose sera favorisée par un défaut très accentué de l'excrétion de cystine par les reins malades.

Il n'y aurait pas de changement anatomique dans les reins dans le cas de maladie de courte durée accompagnée d'autopsie. Cliniquement, on trouve de l'albumine et des cylindres dans l'urine, mais cette albuminurie et cette cylindrurie pourraient s'expliquer par l'infection.

2° *Théorie rénale.*

Certains auteurs restent très fidèlement attachés à une explication rénale de la maladie. Ils pensent que le trouble serait très localisé pendant longtemps au tube proximal et que, pour une raison mal définie, la cystine serait réabsorbée en excès et d'autres acides aminés éliminés de façon exagérée. L'argument le plus remarquable fourni en faveur de cette anomalie spécifique du rein a été apporté par Clay : « La micro-dissection du néphron a montré l'existence d'un tube proximal très mince, très court et contourné en « col de cygne ». Clay pense qu'il s'agit d'une anomalie congénitale.

Les auteurs américains, en particulier Harold (A.), Harper (Ph.), Moses Grossman (M. D.) ont émis une théorie voisine; lors de leur publication dans l' « American Journal of diseases of children » de juillet 1952, de deux cas d'amino-acidurie généralisée. Dans ces deux cas, outre la cystine, tous les acides aminés microbiologiquement mesurés dans l'urine ont été trouvés remarquablement élevés. La composition de ces acides aminés était la même que normalement, et elle était différente de celle de leur plasma.

Ces auteurs suggèrent à ce propos que la « cystinose » et une amino-acidurie généralisée peuvent se développer chez

les malades dont le fonctionnement rénal est défectueux de façon plus ou moins importante; chez les uns on en resterait à une amino-acidurie isolée, chez les autres on arriverait jusqu'à la cystinose.

Mais c'est C. E. Dent qui s'est le plus rattaché à cette théorie rénale. Il remarque que Garrod a eu beaucoup de difficulté à inclure la cystinurie dans son schéma métabolique.

« De plus, la présence dans les urines d'autres acides aminés signifierait, dit-il, un défaut métabolique beaucoup trop étendu pour être suffisamment probable. »

Il fit ingérer per os de la cystine aux cystinuriques et remarqua que même de grosses doses étaient facilement métabolisées. Le soufre apparaissait en grande partie sous forme de sulfate supplémentaire dans l'urine, à peu près à la même vitesse que lorsqu'on donnait une dose pareille à des sujets normaux et sans augmentation de la cystine éliminée.

Voici les conclusions d'une étude de Dent sur vingt sujets :

« ... On trouve une condition dans laquelle la concentration urinaire de la cystine est tellement augmentée que la cystine a tendance à cristalliser spontanément dans l'urine stagnante et plus rarement à former de grands calculs de cystine dans l'appareil rénal. Cette condition se retrouve souvent chez les membres d'une même famille, et à côté de chaque cystinurique avec des calculs de cystine, il y a beaucoup plus de sujets apparemment sains qui n'en souffrent pas. Cependant la composition urinaire est anormale en ce qui concerne plus d'un acide aminé. Elle est constante et facilement découverte au moyen du chromatogramme sur papier. L'anomalie consiste en l'excrétion continue dans l'urine et vraisemblablement toute la vie, de grandes quantités de cystine, lysine et arginine. On ne trouve pas régulièrement d'autres acides aminés en concentration aussi anormale et jusqu'ici on n'a découvert en aucun cas des diamines.

» Le plasma de sept de nos malades souffrant de cystinurie a été examiné. Nous avons trouvé des concentrations normales de cystine, de lysine, d'arginine et de tous les autres acides aminés que l'on peut découvrir par nos méthodes chromatographiques; celà signifie que l'état anormal de l'urine doit être dû à un mauvais fonctionnement rénal, c'est-à-dire à un seuil rénal abaissé, et non à un blocage métabolique du type Carrod dans le foie ou les autres tissus.

» Le mécanisme de résorption du tube contourné rénal ne serait pas spécifique pour chaque acide aminé, ce qui expliquerait la présence de trois acides aminés différents dans l'urine des cystinuriques. La résorption normale se ferait grâce à un enzyme qui serait perturbé ici... »

Toujours sous la plume de Dent, nous lisons : « ... La cystinurie se présente dans d'autre syndromes cliniques, en particulier dans le syndrome de de Toni-Debré-Fanconi syndrome de Lignac. J'ai pu obtenir les urines et les observations d'environ vingt de ces sujets; presque tous avaient une élimination urinaire de cystine augmentée, mais pas autant que chez les cystinuriques simples. On notait chez tous une aminoacidurie (jusqu'à 20) non disproportionnée avec la cystinurie; on a donc tort d'appeler cette affection cystinurie, car on n'a aucune raison de mentionner un acide aminé particulier.

Ici aussi la complexité chimique rend impossible toute interprétation du type métabolique. Cette élimination d'acide aminé est aussi le résultat d'un abaissement du seuil rénal, car nous avons examiné ici aussi le taux sanguin des acides aminés qui est normal.

Mais, bien que la plupart des caractéristiques de cette affection puisse s'expliquer, comme des résultats de l'insuffisance rénale, nous n'avons pas encore l'explication de la cystinose rencontrée dans quelques-uns de ces cas. »

Ainsi écrivait Dent en 1952.

3° *La théorie de Debré.*

Il s'agirait d'un trouble du métabolisme des acides aminés soufrés et non soufrés, de par un trouble de la synthèse protéique et que l'ensemble des acides aminés reste disponible : les moins solubles, comme la cystine, déposent; les autres sont éliminés par le rein. Ce trouble serait dû aux cellules du système réticulo-endothélial.

Nous nous garderons bien de nous prononcer vis-à-vis de l'une ou de l'autre de ces théories. Nous allons seulement exposer nos deux cas, rapporter les deux observations cliniques déjà mises dans la thèse de Despiau (Bordeaux 1951), les compléter à la lumière de l'évolution clinique pour indiquer les résultats de l'analyse chromatographique faite chez des membres de leur famille apparemment sains; nous verrons que certains de nos résultats ne sont pas négatifs, et qu'il existe chez certains un trouble très important (plus importants que chez le petit malade) de l'élimination des acides aminés urinaires.

Apport de nos résultats chromatographiques à ces théories.

C. E. Dent qui avait trouvé dans presque toutes les urines de ses malades cystinuriques de la leucine et de la tyrosine, en plus de la cystine, disait : « La présence de ces substances signifierait un défaut métabolique beaucoup trop important pour être expliqué seulement par une incapacité à métaboliser la cystine. » Et comme preuve à ce raisonnement il administrait per os à ses cystinuriques de grosses doses d'acides aminés, y compris ceux qu'il retrouvait dans leurs urines et il n'y avait aucun changement au chromatogramme. Lignac (de Leyde) tire, au contraire, argument en faveur de sa théorie du fait que l'on trouve d'autres acides aminés dans les urines des cystinuriques. Il dit : « Il est d'ailleurs apparu qu'il existe un trouble plus large du métabolisme des acides aminés. »

Le fait que nous ayons trouvé une élimination encore plus grande d'acides aminés chez nos malades et chez certains non malades de leurs familles est-il en faveur de l'une ou de l'autre théorie ?

Si nous avions pu, chez les sujets au chromatogramme anormal, rechercher les acides aminés sanguins et si nous les avions trouvés normaux, celà aurait été un gros argument de plus en faveur de la théorie rénale. Il est tout de même probable que nous aurions trouvé un taux normal dans le sang, car chez tous les malades de Dent, les trois acides aminés qui étaient augmentés dans les urines étaient normaux dans le sang.

Bien au contraire, si on veut rapporter nos résultats à la théorie de Lignac, l'erreur du métabolisme chez les cystinuriques bien portants par exemple, serait si importante que l'on comprendrait difficilement l'état de santé en général floride que l'on voit chez beaucoup de ces malades.

Nous pensons qu'il serait intéressant de répéter nos analyses dans un assez grand nombre de familles de cystinuriques en examinant aussi les acides aminés sanguins.

OBSERVATIONS

Dans sa thèse « Sur une déviation congénitale du métabolisme des acides aminés chez l'enfant », soutenue à Bordeaux en 1951, notre confrère Pierre Despiau, a présenté trois observations cliniques. Nous avons suivi les malades (1) et (2) et avons pratiqué sur leur urine et celle des membres de leur famille une analyse chromatographique. Nous pensons qu'il serait bon, avant d'exposer nos résultats de reprendre en résumé ces deux observations et de dire quelle fut l'évolution clinique depuis quatre ans.

OBSERVATION 1.

A... (Gérard), âgé de 3 ans et demi, troisième enfant d'une famille de quatre.

Vers l'âge de 1 an et demi, brûlures en urinant avec odeur nauséabonde des urines, cela par crises de huit à dix jours.

A 3 ans et demi, les douleurs s'intensifient, siégeant alors au périnée et dans la région hypogastrique, tenant constamment l'enfant plié en deux et le faisant se rouler par terre. Urines rares, mictions toujours douloureuses ramenant une urine sale, sans hématurie.

Une radiographie pratiquée montre un calcul vésical très volumineux remplissant la moitié du pelvis, une cystostomie d'urgence retire un calcul de 50 grammes constitué de cystine pure avec, en superficie, une fine pellicule calcaire. Suites normales. L'exploration rénale donne à ce moment des signes de légère altération, comme dans l'observation suivante. Pas de dépôts de cystine ailleurs.

L'enquête familiale ne permet pas de retrouver une consanguinité du père et de la mère, cette dernière a eu une pyélonéphrite à chacune de ses grossesses. La recherche de la cystine est négative chez tous les deux. Les grands-parents paternels et maternels n'ont rien de particulier.

Le Professeur Freudenberg (Zurich) consulté met en évidence dans les lames de ponction sternale chez A... (Raymonde), sœur aînée du petit malade, âgée de 10 ans et apparemment saine « un conglomérat de cristaux hexagonaux qui, à la lumière polarisée, présente un phénomène de bi-réfraction, ce qui est un argument en faveur de cristaux de cystine ». Dès lors, cette enfant présente une cystinose fruste, sans signes cliniques ni ophtalmologiques, mais seulement une légère albuminurie.

Actuellement, on ne trouve chez aucun des enfants des cristaux de cystine dans l'urine.

OBSERVATION 2.

L'enfant G... L..., âgée de 16 mois, est admise d'urgence le 20 juillet 1950 dans le service de clinique médicale infantile du Professeur Fontan pour phénomènes d'anurie.

Cette enfant présentait depuis l'âge de 3 mois de la polydypsie et anorexie, vomissements et oligurie depuis quatre jours. A l'examen, enfant hypotrophique (7 kilos à 16 mois). Pas de signes de rachitisme, œdème de la face, température à 38°. Dans les urines : hématurie, nombreux leucocytes, pas de cylindres, pas de germes. Un traitement pour néphrite hématurique ne donne rien. Une radiographie pratiquée le 1er août montre : à droite deux calculs opaques, à gauche deux autres calculs. Intervention d'urgence sur le rein droit: les calculs retirés sont jaunâtres, lisses, comportant 100 % de cystine.

Le 23 novembre 1950 l'enfant a pris 500 grammes en quatre mois, bon état général. Urines : albumine, 0,06, pus et entérocoques, cyltine, PH acide.

Ablation des calculs à gauche le 30 novembre, suites opératoires normales, les urines ont aussitôt repris leur cours normal; une biopsie rénale pratiquée le 30 novembre 1950 révèle « une néphrite intersticielle au début ». M. Freudenberg, interrogé, répond que la néphrite intersticielle passera à l'état de néphrite subchronique et entraînera secondairement de la cystinose avec urémie terminale. Pas de consanguinité familiale retrouvée.

Actuellement, les divers examens pratiqués donnent les résultats suivants :

1° *Clinique :*

Enfant très hypotrophique, en effet à 6 ans et demi elle ne pèse que 14 kilos et mesure 97 centimètres, alors que le poids et la taille d'une enfant de cet âge doivent être en moyenne de 20 kilos, et 1,15 m. Par ailleurs, l'enfant est normalement proportionnée, son panicule adipeux, quoique pas très important, est tout de même normal.

Un examen oculaire pratiqué dans le service d'ophtalmologie de l'Hôpital des Enfants à Bordeaux par le Docteur Pesme à l'aide du biomicroscope ne donne rien en ce qui concerne la présence de cristaux de cystine dans la cornée ou dans la chambre antérieure de l'œil.

L'examen clinique ne relève rien d'anormal : pas de foie, pas de rate.

2° *Radiographies :*

a) Radiographie rénale sans préparation : on peut signaler la projection dans l'aire rénale droite d'une petite image se projetant au niveau de la corticale du rein qui pourrait correspondre à un petit calcul opaque. Il aurait été intéressant de pratiquer une urographie veineuse, mais la famille s'y est opposée.

b) A l'examen radiographique du squelette, compte tenu de l'âge de la malade, on note une certaine hypotrophie, cependant harmonieuse — il n'existe pas en effet de modifications structu-

rales ou morphologiques des différentes pièces osseuses radiographiées. Il faut signaler un retard net de l'ossification des os du carpe des deux côtés, légèrement plus marqué à droite. En effet, si le trapèze et le trapézoïde sont de dimensions normales pour une enfant de 6 ans et demi, le scaphoïde est très petit et le semi-lunaire ne se manifeste que par un point de la dimension d'une tête d'épingle à gauche et est presque imperceptible à droite.

Il faut signaler au niveau du rachis lombaire une anomalie de formation de la 12e côte; en effet, à droite, elle n'apparaît pas sur les clichés. (Résultat interprété par le Docteur Delorme.)

3° *Psychisme :*

Enfant absolument normale ne présentant aucun trouble du caractère, intelligence moyenne, suit très normalement à l'école avec des enfants de son âge.

4° *Il faut noter* que l'enfant est encore assez polydipsique et que son appétit est assez médiocre. Par ailleurs, elle ne contracte pas plus facilement que ses sœurs les affections bénignes infantiles.

5° *Analyses chimiques pratiquées :*

Urines. — Albumine : 0; sucre : 0.

RESULTATS DE NOS ANALYSES CHROMATOGRAPHIQUES

Méthode employée.

La méthode microchromatographique de partage sur papier préconisée par Dent pour les liquides biologiques a fait faire un progrès important à la connaissance des amino-aciduries.

Le principe de la méthode est le suivant : la solubilité des acides aminés dans l'eau et les solvants organiques est différente pour chacun d'eux. Lorsqu'une phase aqueuse et une phase organique sont en présence, les acides aminés soumis à l'influence des deux phases se comportent en fonction de leur coefficient de partage entre les deux phases en présence.

Consden, Gordon et Martin ont considéré le papier filtre comme le support inerte d'une phase aqueuse stationnaire et ont expliqué les séparations observées comme le résultat d'un partage continuel de substance à séparer entre la phase aqueuse stationnaire et le solvant organique non miscible, coulant le long du papier. Les substances les plus solubles dans le solvant organique seront entraînées très loin; les substances les plus hydro-solubles resteront en arrière.

Ainsi, une goutte de la solution aqueuse que l'on veut étudier, contenant une quantité adéquate d'amino-acides (20 à 30 microgrammes de chacun d'eux) (Macheboeuf, Cachin et Blass) est déposée sur une feuille de papier-filtre, on la laisse évaporer puis on fait cheminer très lentement dans le papier la phase liquide organique non miscible à l'eau; les amino-acides

déposés sur le papier, près du point de départ du solvant, subissent ainsi simultanément l'influence de cette phase organique, qui tend à les entraîner, et l'influence de la phase aqueuse stationnaire, eau fixée par le papier, qui tend à les retenir. Et, en fin d'expérience, on retrouvera les acides aminés d'autant plus loin du point de départ que leur coefficient de partage sera plus favorable au solvant organique ou, inversement, d'autant plus près du point de départ que leur coefficient de partage sera plus favorable à l'eau. On appelle développement du chromatogramme la phase de l'essai au cours de laquelle le solvant coule le long du papier.

Lorsque le solvant organique a imbibé progressivement le papier sur une longueur suffisante, on arrête l'expérience en suspendant le papier dans une étuve à 80° C environ, pour chasser rapidement le solvant organique qui l'imbibe. Il reste alors à déterminer la position des amino-acides séparés. Ce temps de l'opération qui consiste à localiser et à rendre visibles les taches — les spots — incolores d'amino-acides est la « révélation ». Ces taches peuvent être repérées par l'examen direct du chromatogramme en lumière de Wood, mais la révélation se fait le plus souvent par la ninhydrine qui, réagissant avec les amino-acides, donne des produits colorés (du violet au jaune). On pulvérise donc sur le papier une petite quantité d'une solution à 0,2 % de ninhydrine dans le butanol, puis on fait sécher la feuille, soit dans une étuve à 80°, pendant quelques minutes, soit à la température ambiante, pendant vingt-quatre heures au moins (Dent).

L'emplacement des taches correspondant aux amino-acides est remarquablement constant, d'où leur identification.

Ce paragraphe a été extrait de la thèse du Docteur Loiseau (Pierre). « Les affections hépato-lenticulaires », Bordeaux 1955, n° 18.

Dans cette thèse on trouve, en ce qui nous concerne, les explications et les détails de technique complets se rapportant

à cette méthode dans le paragraphe intitulé : « détermination qualitative des acides aminés urinaires par microchromatographie sur papier ».

Urines de la famille H...

Ont été examinées les urines de :

— M. H...

— Mme H...

— Lucette, 16 ans.

— Raymonde, 14 ans.

— Gérard, 9 ans (malade de l'observation).

— Raymond, 7 ans.

1° Aucune de ces urines ne contenait de sucre ni d'albumine.

L'étude du sédiment au microscope montrait la présence dans les urines de Gérard de très beaux cristaux de cystine et des critaux de tyrosine.

2° La recherche des acides aminés a été faite par chromatographie ascendante sur papier Watman n° 1.

Il a été d'abord pratiqué des chromatographies unidimensionnelles dans le solvant phénol tamponné préparé selon la technique de Giddey (Schweiz-Med-Wschr 1952-83-1-12).

Les urines n'ont pas été dessalées; elles ont été oxydées par l'eau oxygénée à 110 volumes. Par rapport à des urines-témoins, provenant de sujets normaux, les constatations suivantes ont pu être faites :

a) Très importante hyper-amino-acidurie chez Gérard. Le trouble d'excrétion porte sur un grand nombre d'acides ami-

nés, mais sur ces bandes à une dimension, seule la cystine a pu être identifiée avec certitude.

b) Raymond et Raymonde : amino-acidurie normale.

c) Lucette : discrète hyper-amino-acidurie, spot de la cystine reconnaissable.

d) M. H... a une amino-acidurie normale, mais M^me^ H... présente une hyper-amino-acidurie quantitativement et qualitativement comparable à celle de Gérard. Le spot de la cystine est nettement identifiable.

Dans un deuxième temps ont été pratiquées les chromatographies bi-dimensionnelles sur papier Wathman n° 1, le premier solvant étant le phénol tamponné et le solvant de la deuxième dimension étant le mélange collidine-lutidine saturé d'eau.

Dans les urines de Raymond, de Raymonde et de Lucette, ont pu être identifiés : du glycocolle, de la sérine, de la leucine, de la méthionine et de l'acide aspartique, ces trois derniers acides aminés en faibles quantités. Les urines de Lucette contenaient de plus de la cystine en abondance et de la tyrosine.

Dans les urines de Gérard ont été identifiés des spots dont les Rf correspondent à : la sérine, au glycocolle et à la cystine en assez grande abondance — à la glutamine, à la taurine, à l'acide glutamique, à la tyrosine en moins grande abondance — à la leucine, à la méthionine, à l'hystidine et à l'acide aspartique en faibles quantités. (On appelle Rf d'un acide aminé le rapport entre le trajet parcouru par le spot correspondant et le trajet total d'imbibition du solvant organique. En principe, chaque acide aminé a un Rf qui est constant pour un solvant donné et qui lui est propre).

A la fin du paragraphe nous trouverons le chromatogramme bidimensionnel des urines de Gérard (tableau 1).

Urines de la famille L...

Ont été examinées les urines de :

— Arrière grand-mère maternelle.

— Grand-mère paternelle.

— Grand-père paternel.

— Grand-mère maternelle.

— Père.

— Mère.

— Ghislaine (malade de l'observation, 6 ans et demi).

— Marie-Françoise, 4 ans et demi.

— Viviane, 2 ans et demi.

1° L'étude du sédiment au microscope a montré la présence, dans les urines de Ghislaine, des cristaux de cystine. Le sucre et l'albumine ont été aussi recherchés dans ces urines.

2° La recherche des acides aminés a été faite par chromatographie ascendante sur papier Whatman n° 1, suivant le procédé technique précédemment indiqué. Les constatations suivantes ont pu être faites :

a) Rien de particulier en ce qui concerne les urines de : arrière-grand-mère maternelle, grand-mère maternelle, grand-père paternel, grand-mère maternelle.

b) Les urines du père, de la mère et de Marie-Françoise donnent la même image chromatographique, c'est-à-dire : cystéine et taurine en petite quantité, glycocolle, sérine et méthionine en quantité moyenne.

c) Dans les urines de la sœur Viviane, 2 ans et demi (qui n'a jamais présenté d'accident, mais qui a une taille assez inférieure à la moyenne), on trouve :

— Méthionine en petite quantité.

— Acide aspartique, glutamine, valine en quantité légèrement supérieure.

— Arginine, acide glutamique, tryptophane à des taux moyens.

— Cystéine, glycocolle, sérine en quantité assez importante.

d) Urines de l'enfant Ghislaine (malade de l'observation).

On trouve :

— Traces de lysine.

— Tryptophane et phényl-alanine en petites quantités.

— Histidine à des taux moyens.

— Acide aspartique, arginine, acide glutamique, taurine, thréonine, méthionine plus une tache non identifiée en quantités importantes.

— Cystéine, glycocolle, sérine, en quantités très importantes.

e) En résumé, nous remarquons que chez le père, la mère et le deuxième enfant (apparemment le plus sain), nous avons une élimination légère, mais non négligeable, d'acides aminés. Chez la malade et la petite sœur Viviane, nous trouvons les acides aminés très augmentés quantitativement et qualitativement. Toutefois, on peut remarquer que chez la malade seule on trouve une grande quantité de cystéine, glycocolle, sérine.

CONCLUSIONS

— Nous avons par la méthode chromatographique sur papier recherché les acides aminés éliminés dans l'urine de deux cystinuriques et de certains membres de leur famille.

— Nos résultats ont été positifs en ce sens que chez les deux malades et chez d'autres membres de leur famille, l'élimination était normale et se rapportait à un assez grand nombre d'acides aminés.

— Nous avons, dans notre thèse, exposé les deux principales théories qui essayent d'expliquer le mécanisme physiopathologique qui provoque une élimination exagérée de cystine et autres acides aminés dans les urines :

L'une, la théorie métabolique soutenue surtout par Lignac (de Leyde) qui pense qu'il s'agit d'une erreur du métabolisme des acides aminés dans l'organisme;

L'autre, plus particulièrement développée par Dent, qui nie le facteur métabolique et qui rend le rein seul responsable de ce trouble de l'élimination des acides aminés.

Avec la méthode chromatographique, il serait facile de faire d'autres études dans ce sens en pratiquant, en plus, la chromatographie sanguine et cela apporterait certainement de gros arguments en faveur de l'une ou l'autre de ces théories.

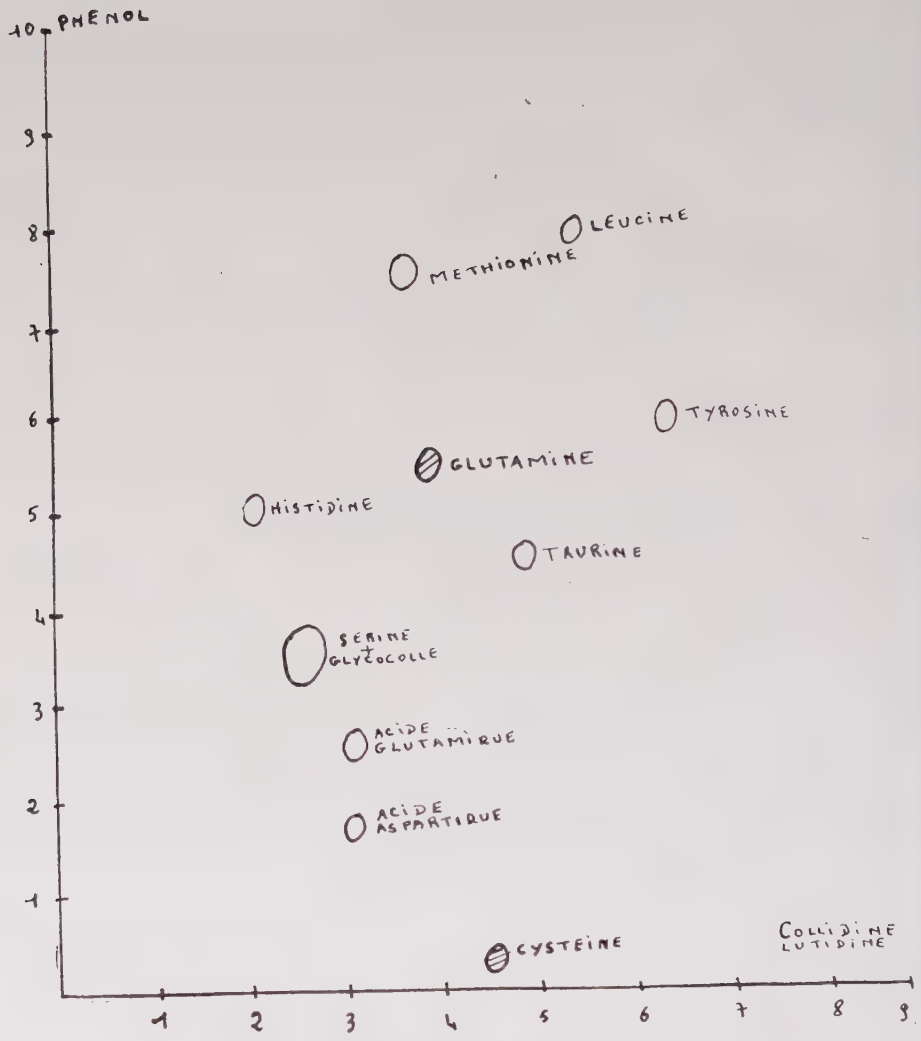
— Parmi les innombrables services que peut rendre cette technique (composition en acides aminés des produits alimentaires, des milieux biologiques, etc...) nous avons essayé de

montrer par nos deux observations que dans ce problème complexe qu'est la physio-pathologie de la cystinurie elle pourrait, après un nombre suffisant d'examens ainsi pratiqués, apporter peut-être un argument décisif. On pourrait aussi dans ces familles déceler chez les sujets apparemment sains ceux qui risquent d'avoir des accidents calculeux et peut-être les prévenir.

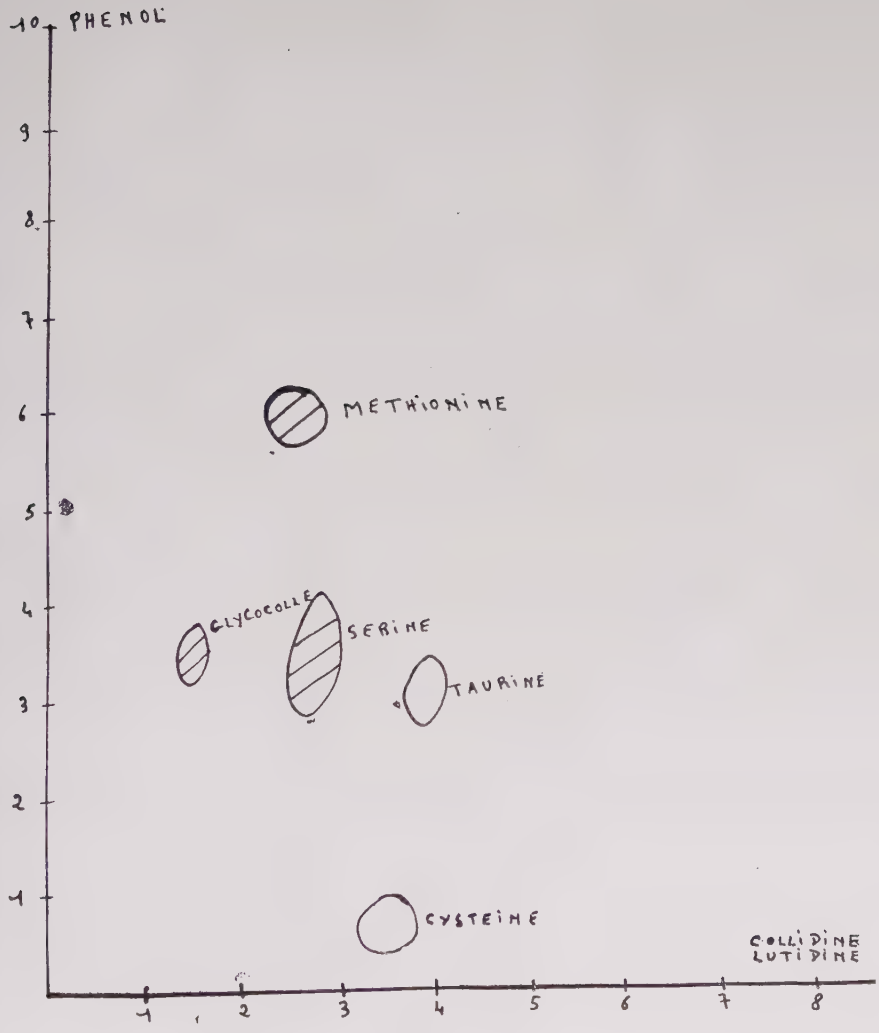
PLANCHES

des

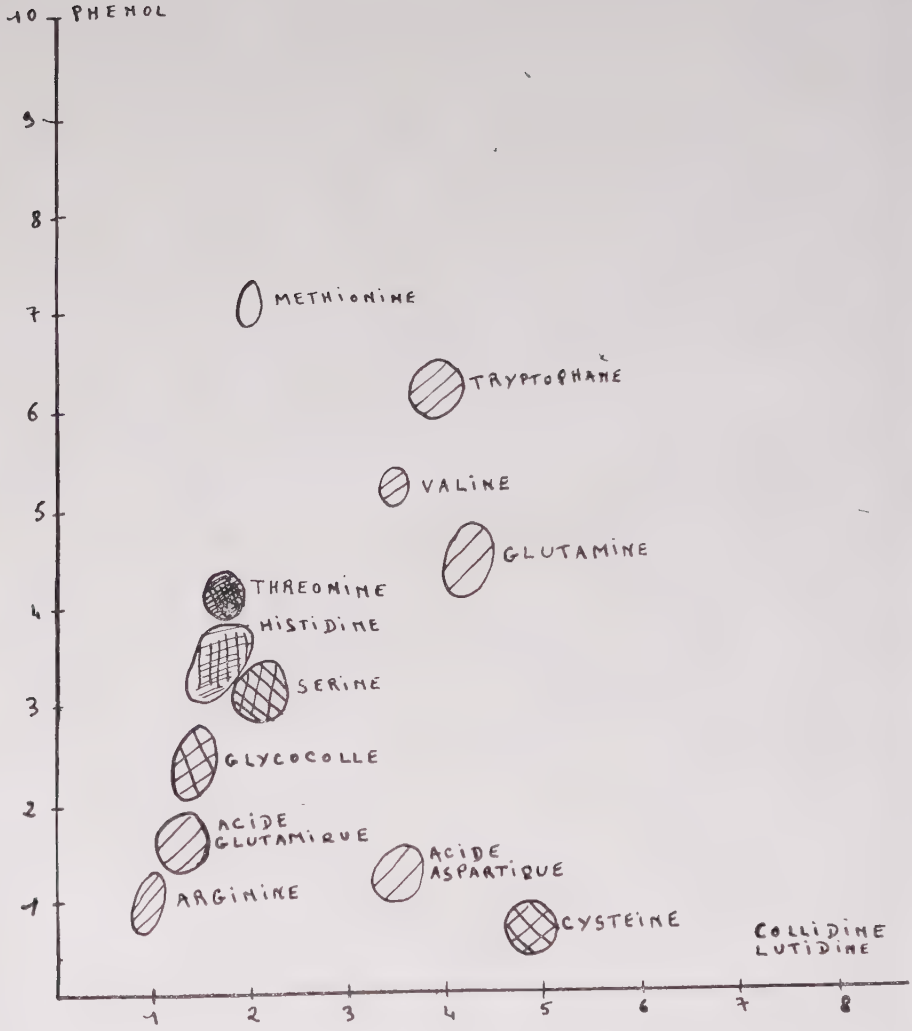
GRAPHIQUES



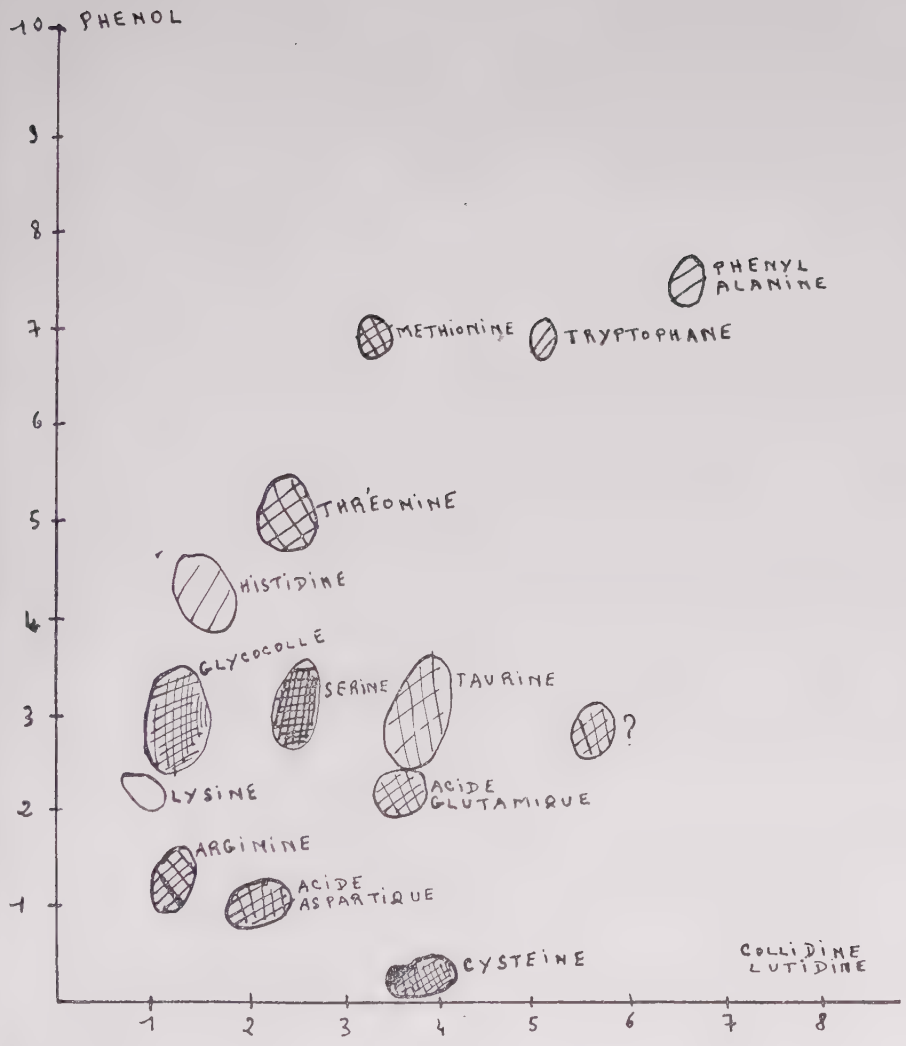
Enfant Gérard Ha...


10
PHENOL
9
8
7
6
5
4
3
2
1
METHIONINE
GLYCOCOLLE
SERINE
TAURINE
CYSTEINE
COLLIDINE
LUTIDINE
1
2
3
4
5
6
7
8

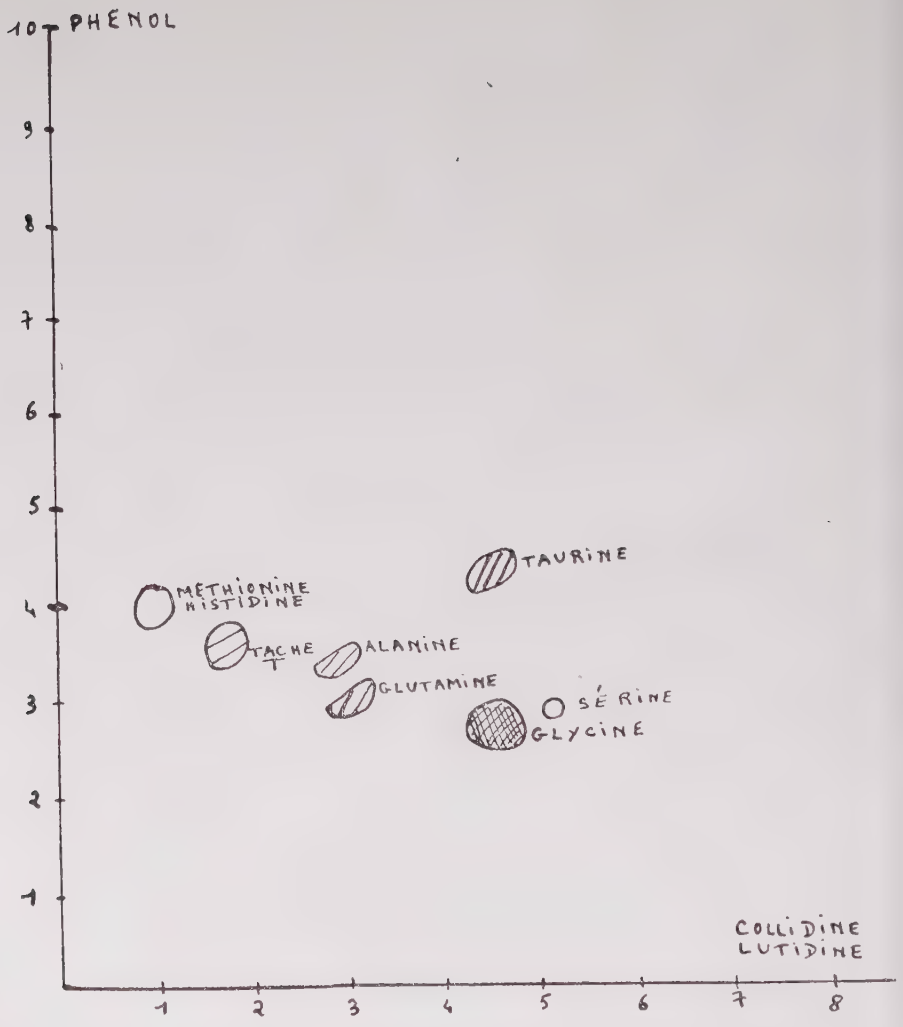
Père L...



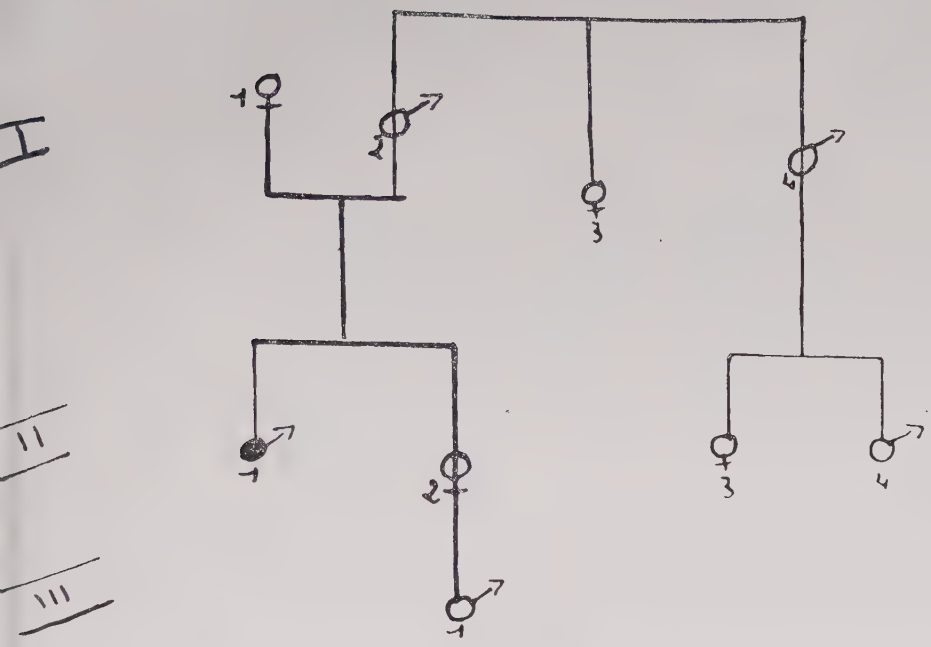
Enfant Viviane L...



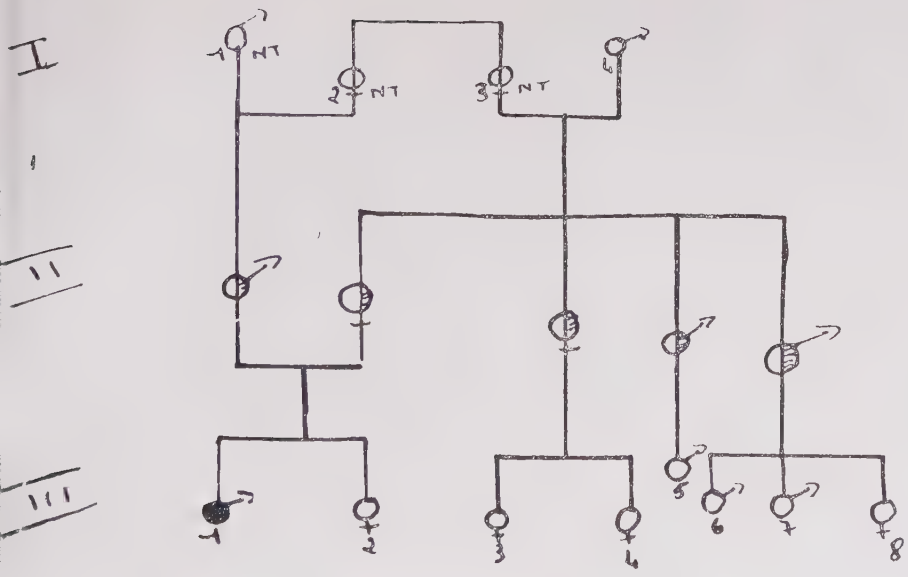
Enfant Ghyslaine L...



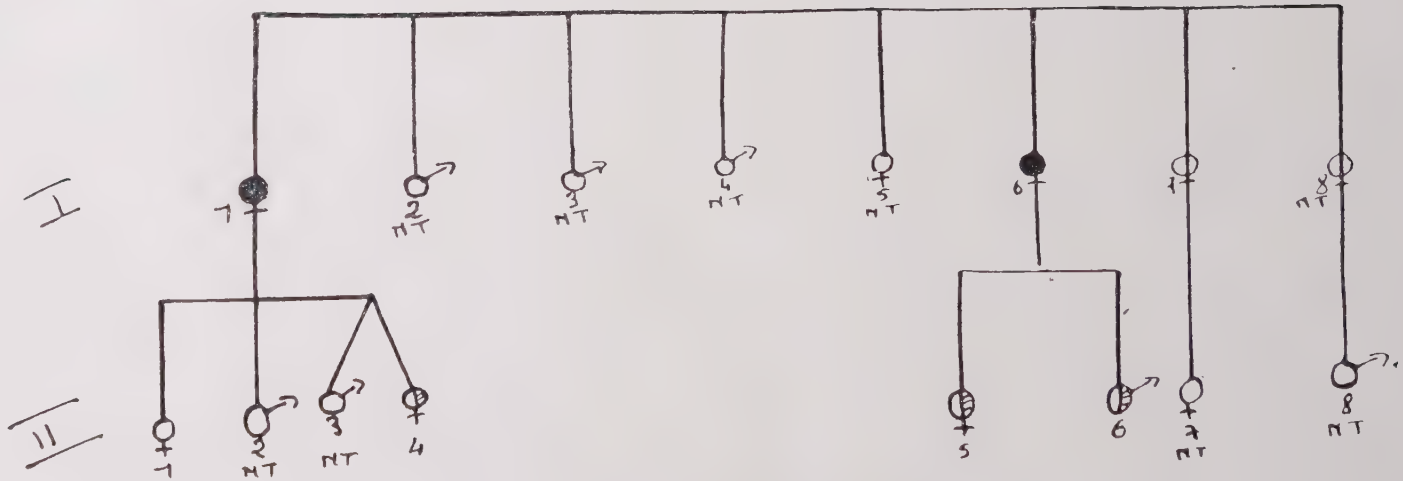
Urine normale.



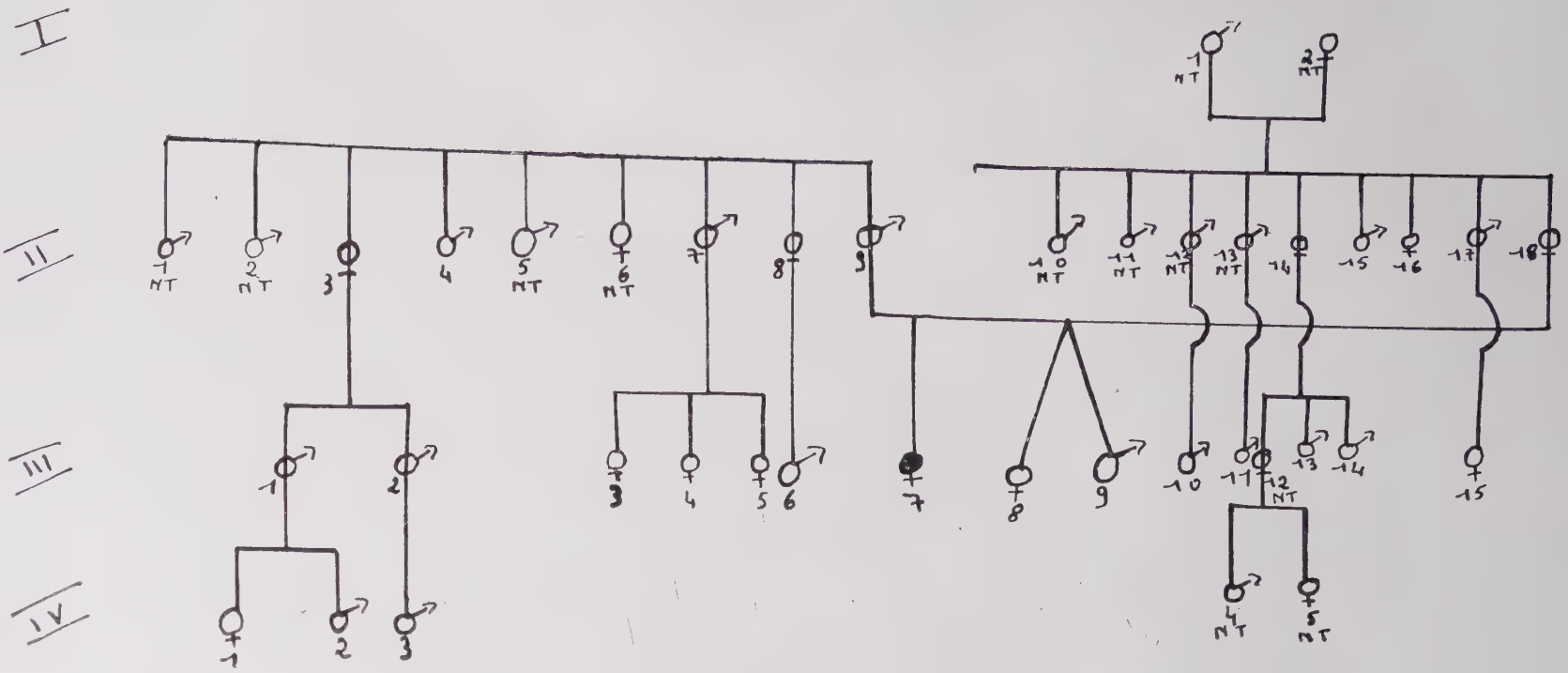
FAMILLE CY⁸



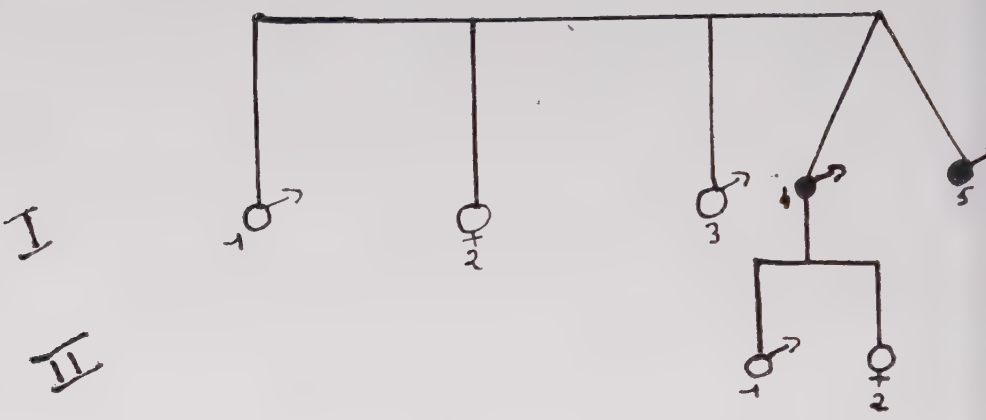
FAMILLE CY⁴



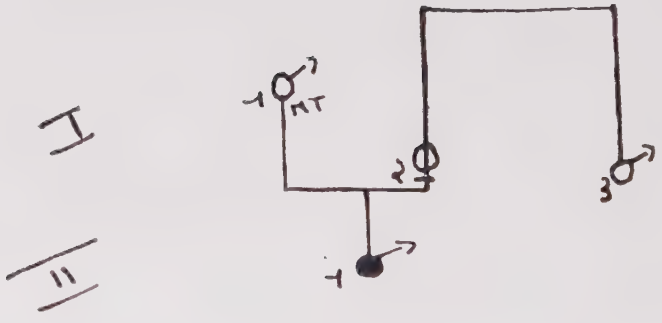
FAMILLE CY[14]


I
II
III
IV
1 NT
2 NT
3
4
5 NT
6 NT
7
8
9
10 NT
11 NT
12 NT
13 NT
14
15
16
17
18
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12 NT
13
14
15
1
2
3
4 NT
5 NT

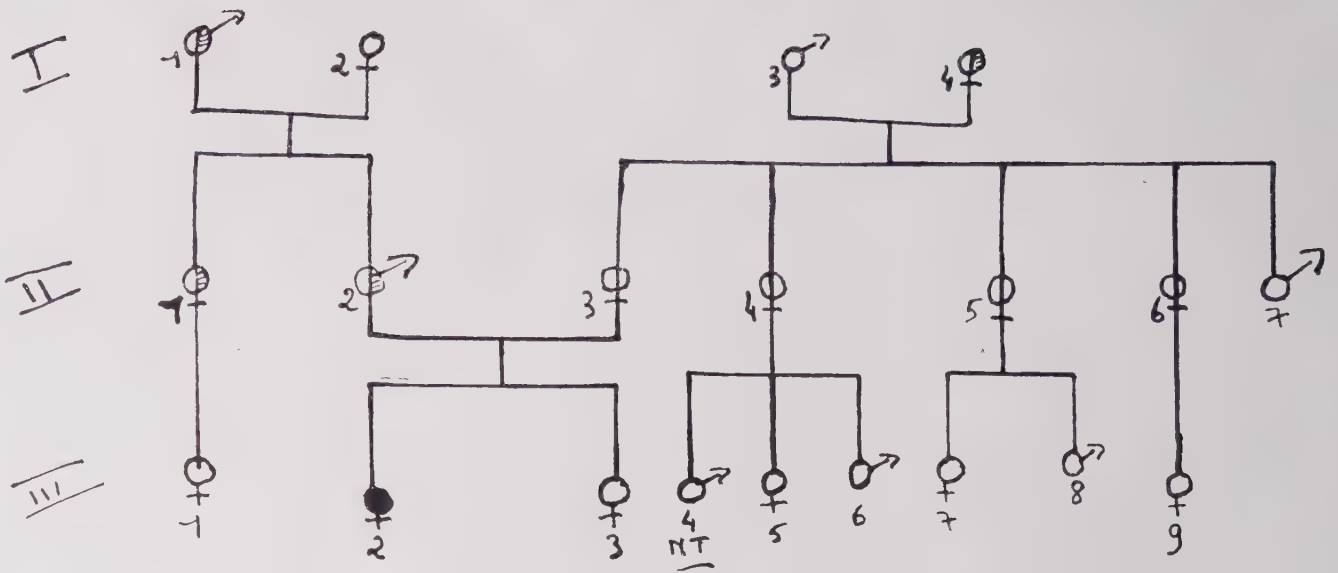
FAMILLE CY²



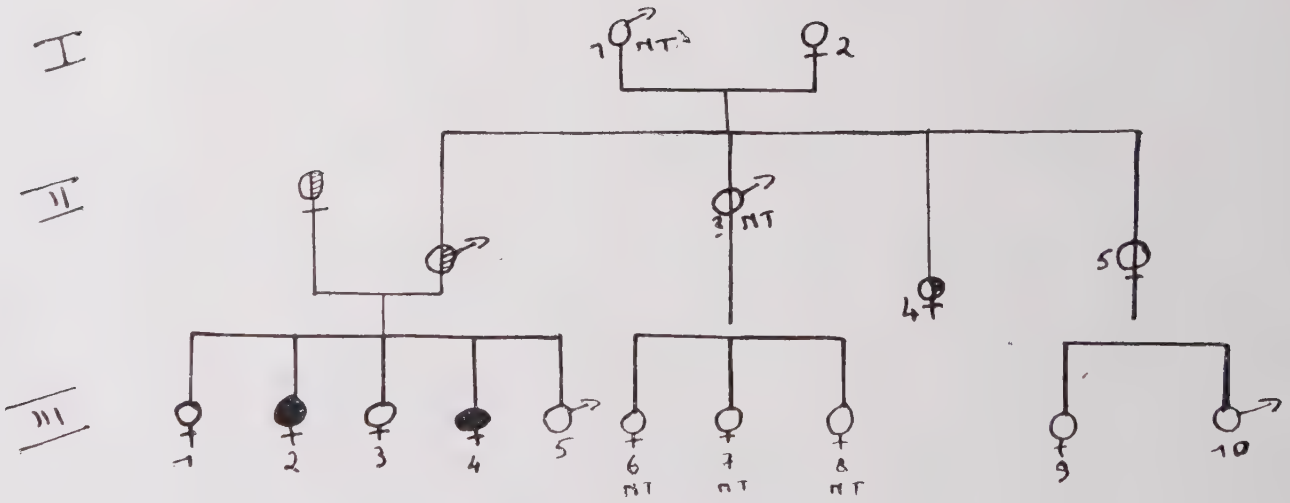
FAMILLE CY⁶



FAMILLE CY⁵



FAMILLE CY[12]



FAMILLE CY[1]

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
FONTAN

VU : *Doyen.*
R. SIGALAS

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 21 Novembre 1955
Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

Abderhalden (E.). — Familiare Cystindiathese. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 387, 557, 1903.

Abderhalden (E.) and Schittenhelm (A.). — Ausscheidung von Tyrossin und Leucin in einem Falle von Cystinurie. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, *43*, 468, 1095.
American Journal Medical, *18*, 249, 1955.

Avignon (M. d') et Vahlquist (B.). — Un cas de cystinose. Syndrome de Fanconi-De Toni-Debré. *Arch. Franç. Pédiat.*, *6*, 351, 1949.

Baar (H.-S.) et Bickel (H.). — *Act. Paed.*, 1952, *42*, sup. 90, p. 171.

Baumann (E.) and Udransky (von) — Jeber das Vorkommen von Diaminen, sogenanten Ptomainen bei Cystinurie. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, *13*, 562, 1889.

Benoit (W.). — Calcinosis universalis. *Beitr. z. Path. Anat. u. z. allg. Path.*, *94*, 611, 1935.

— *Beitr. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path.*, 1953, *94*, 611.

Bersin (T.). — Die Bedeutung des Thiol-disulfite-Systems fur die aktivitat biochemister Wiskstoffe Stibungsber d. Gesellsch. z. Befarderung d. ges. Naturwissensch. Farburg, *71*, 57, 1936.

Beumer (H.). — Ueber die Cystin krankheft. *Monatsch. f. Kinderh.*, *68*, 251, 1937.

Beumer, Hand Uckel (R.). — Ueber die Nephropatishe Wirkung von cystin und Cystein. *Klin. Wchnshr.*, *16*, 78, 1937.

Beumer (H.) and Wepler (W.). — Jeber die Cystinkrankheit der ersten Lebenszeit. *Klin. Wchnschr.*, *16*, 8, 1937.

Bickel (H.). — Papier chromatographische Untersuchungen an Urin und Plasma bei Systinspeicherkrankheit. *Zeitsch. Kinderheilk.*, 72, 15, 1952.

— *Mschr. Kinderheilkde Dtsch.*, 1951, *99*, 32.

Block (R.-J.) and Bolling (D.). — The aminoacid Composition of protein and Faads, Spingfield, *111*, Thomas, 1945.

Boehncke (H.), Weyers (H.) und Tepe (H.-J.). — Beobachtungen bei Cystinspei-cherkrankheit. *Zschr. Kinderheilk.*, 72, 1, 1952.

Boulanger (P.) et Biserte (G.). — Les acides aminés et polypeptides de l'urine. *J. Méd. Lyon*, 1954, *35*, 55-64.

Brand (E.) and Cahill (G.). — F. Cystinuria. The Metabolism of Serin. *J. Biol. Ch.*, *109*, 545, 1935.

Brand (E.), Cahill (G.-F.) and Harriss (M.). — Cystinuria. The Metabolism of Cystine, Cysteine methionine and glutathion. *J. Biol. Chem.*, *131*, 57, 1939.

Brick (I.-B.). — The Clinical significance of aminoaciduria. *N. England J. M.*, 1952, 247, 635-644.

Broendstrup (P.). — Infantile cystinosis with cystine crystals in corned and conjunctiva. *Acta Opht.*, 72, 1, 1952.

Brown (R.-J.-K.). — A Clinico Pathological study of Cystinosis in two Siblings. *Arch. Dis. Child.*, 27, 428, 1952.

Burki (E.). — Ueber Augenveränderungen bei der Cystinkrankheit. *Ann. Paediat.*, 156, 324, 1941.

Ophtalmologica, 1941, 101, 331.

* Caussade (L.), Neimann (N.) et Pierson (M.). — Considérations sur la cystinose. *Presse Méd.*, *31*, 646, 1954.

Caussade (L.), Verain (M.) et Neimann (N.). — Sur trois variétés de nanisme rénal : 1. Nanisme rénal pur. 2. Forme associée au

rachitisme ostéoclasique. 3. Forme associée à l'ictère hémolytique. *Arch. de Méd. d. enf.*, *43*, 65, 1940.

Chandler (J.-P.), du Vigneaud (V.), Moyer (A.-W.) and Keppel (D.-M.). — The effect of choline an the ability of homamystine to replace methionine in the dict. *J. Biol. Chem.*, *131*, 57, 1939.

Childs (B.). — Urinary excretion of free alpha-amino acid nitrogen by normal infants and children. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1952, *81*, 225-226.

Clarke (B.-E.) and Jackson (H.-F.). — Cystinosis : A report of two cases with post-mortem examination. *Am. J. Path.*, *26*, 726, 1950.

Clay (R.), Darmady (E.-M.) and Hawkins (M.). — The nature of the renal lesion in the Fanconi Sd. *J. Path. Bact.*, 1953, *65*, 551-558.

Colin (J.) et Polonowski (L.). — Intérêt de la chromatographie sur papier en pédiatrie. *Nourrisson*, 1953, *41*, 123-135.

Cox (G.-P.), Smythe (C.-V.) and Fishback (C.-F.). — The nephropathogenic action of cystin. *J. Biol. Chem.*, *82*, 95, 1929.

Consden (R.), Gordon (A.-H.) and Martin (J.-P.). — Qualitative analysis of proteins : a partition chromatographic method using paper. *Biochem. J.*, 1944, *38*, 224.

Crocco (G.). — *La Pediatria*, *61*, 820-826, 1953.

Curtis (A.-C.) and Newburg (L.-H.). — The nephrotoxic action of ingested cystine. *J. Cl. Investigation*, *2*, 611, 1926.

Davis (H.-A.), Mider (G.-B.) and Morton (J.-J.). — Specificity of paper partition chromatography for analysis of free amino-acids in unhydrolysed urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *72*, 553.

Debré (R.), Marie (J.), Cléret (F.) et Messimy (R.). — *Bull. Soc. Péd. Paris*, 305, 1934.

Debré (R.). — *Ost. Zeit. f. Kinderheilk. et Kinderfürsarge*, *111*, 9-16. 1949.

— Le syndrome de diabète rénal. Paris (Dain), 1947.

* Debré (R.) et Royer (P.). — Deux cas de cystinose avec diabète gluco-amino-phosphatique. *Arch. Franç. Pédiat.*, t. xi, 7, 673-695, 1954.

Dent (C.-E.). — Detection of aminoacids in urine and other fluids. *Lancet*, 1946, *2*, 637-639.

— A study of the behaviour of some sixty aminoacids and other ninhydrin-reacting substances on phenal-collidine filter-paper chromatograms, with notes as to the occurence of some of them in biological fluids. *Biochem. J.*, 1948, *43*, 169.

— Quelques désordres du métabolisme des acides aminés. *Exp. Ann. Bioch. Méd.*, 1951, *13*, 79-97.

Dent (C.-E.). — Mechanisms of Aminoaciduria. *Federation Proc.*, *6*, 390, 1947.

— *Biochem. J.*, *41*, 240, 1947.

— Der Aminosäurestoflwechsel. *Schweiz. Med. Wschr.*, *80*, 752, 1950.

Dent (C.-E.) und Harris (H.). — *Ann. Eugen.*, *16*, 60, 1951.

* Dent (C.-E.) and Rose (G.-A.). — Amino Acid Metabolism in Cystinuria, Quart. *J. Med.*, *20*, 205-219, 1951.

Dent (C.-E.). — Partition Chromatography on Paper : A Qualitative Method for Identifying Amino Acids in Urine, and Its Application to the Fanconi Syndrome. Conference on the Metabolci Aspects of Convalescence. Transactions of the Fourteenth Meeting, nov. *12-13*, 1946. New-York Josiah Macy Jr. Foundation, 1947, pp. 126-157.

* — Journées médicales Nestlé. Lausanne, avril 1953, 1 vol. (Karger, éd.), p. 229.

* Despiau. — Sur une déviation congénitale du métabolisme des acides aminés chez l'enfant : cystinose, cystinurie, lithiase cystinique. Thèse de Bordeaux, 1951.

Dimson (S.-B.). — Fanconi Syndrome in two siblings. *Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Ped.*, *45*, 454, 1952.

Drablos (A.). — The De Toni-Fanconi Syndrome with Cystinosis. *Acta Paediat.*, *40*, 438, 1951.

Drasted (P.) et Hjorth (N.). — *Acta Med. Scandinav.*, *146*, 317-324, 1953.

Duncan (C.-G.). — *Ed. Diseases of metabolism*, pp. 126-134, Philadelphia Saunders, 1947.

Du Vigneaud (V.), Chandler (J.-P.), Cohn (M.) and Brown (G.-B.). — The transfer of the methil-groupe from methionine to choline. *J. Biol. Chem.*, *134*, 787, 1940.

Eckhardt (R.-D.), Cooper (A.-M.), Faloon (W.) and Davidson (C.-S.). — Urinary excretion of amino acids in man. *Tr. New-York Acad. Sc.*, 1948, *10*, 284-290.

Ederlein (W.-R.). — Aminoaciduria in Childhood : cystinuria and cystinosis. *Amer. J. Med. Soc.*, 225, 677, 1953.

Esser (M.). — Zur diagnose der Cystinkrankheit. *Ann. Paediatr.*, *156*, 344, 1941.

Fanconi (G.). — Die nicht diabetischen glykosurien und Hyperglykamien des älteren Kindes. *Jahrb. f. Kinderh.*, *133*, 257, 1931.

— Der frühinfantile nephrotischglykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatamischer Rachitis. *Jahrb. f. Kinderh.*, *147*, 299, 1936.

— Der nephrotisch Glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis. *Deutsche Med. Wschr.*, *29*, 1169, 1936.

Fanconi (G.) und Sturzenegger (H.). — Zur pathologischen Anatomie des frühinfantilennephrotisch-glykosurischen Zwergwuchses mit hypophosphatämischer Rachitis (Fanconi). *Ann. Paediat.*, *153*, 1, 1939.

Fanconi (G.). — Weitere Beitrage zur Cystinkrankheit (der Aminodiabetes). *Helvet. Paediat. Acta*, *1*, 183, 1946.

— Der frühinfantile nephrotisch-glykosurische Zweagwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis. *Jahrb. f. Kinderheilk, 147*, 299-338, 1946.

Fanconi (G.) und Bickel (H.). — Die chronische Aminoaciduric (Aminosäurediabetes oder nephrotischglukosurischer Zwergwuchs) bei der Glykogenose und ter Cystinkrankheit. *Helvet. Paediat. Acta, 4*, 359, 1949.

Fanconi (G.) et Girardet (P.). — *Helv. Paed. Acta*, 7, 14-42, 1952.

* Fanconi (G.). — Journées Médicales Nestlé, Lausanne, avril 1953.

Fornara (P.). — Glicosuria normoglicemica (diabete renale) con nefrite e rachitismo renale e diabete vero con normoglicemia iniziale e glicosuria ascilante. *Boll. d. Soc. ital. di Pediat., 3*, 187, 1935.

Freudenberg (E.). — Knochenanalyse eines Falles von Cystinkrankheit. *Ann. Paediat., 156*, 335, 1941.

— Cystinosis : Cystine Disease (Lignac's Disease) in Children in Advances in Pediatrics, New-York. *Interscience Publishers. Inc.* Vol. 4, p. 265, 1949.

— Weitere Beobachtungen zur Frage der « Cystinosis ». *Ann. Paediat., 182*, 85, 1954.

Garrod (A.-E.). — Inborn Errors of Metabolism. London, Henry Frowde, 1909.

Gaskell (J.-F.). — A method of estimation cystine in urine. *J. Phys., 36*, 142, 1907.

Giddey (C.). — La chromatographie sur papier des acides aminés urinaires et sanguins. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, *83*, 331-338.

Gittleman (I.-F.), Pincus (J.-B.). — Rickets associated with Dwarfism. Glycosuria. Ketonuria and Albuminuria. *Am. J. Dis. Child., 60*, 1351, 1940.

Goldmann (F.) and Ekstein (G.). — Renal Dwarfism due to tubular dysfunction : Clinical and Metabolic Studies of a case. *J. Pediat.*, *15*, 53, 1939.

Guggenheim (M.). — Die biogenem amine. Basel Karger, 1941.

Guild (H.-G.), Pierce (J.-A.) and Lilienthal (J.-L.). — An unfamiliar rachitic syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, *54*, 1186, 1937.

Guild (H.-G.), Walsch (B.) and Hooverer (R.-E.). — Ocular cystinosis. *Amer. J. Opht.*, *35*, 1241, 1952.

Hall (D.-A.). — A study of the partition chromatography of normal urines. *Biochem. J.*, 1948, *43*, LVIII.

Hamilton (P.-B.) and Van Slyke (D.-D.). — The Gasometric Determination of Free Amino Acids in Blood Filtrates by the Ninhydrin-Carbon Dioxide Method. *J. Biol. Chem.*, *150*, 231-250, 1943.

Hanhart (E.). — Erb pathologie des Stoffwechsels. *In Handbuch der Erbiologie des Menshen*, vol. 4, p. 791. Berlin Springer, 1940.

Harper (H.-A.). — The Microbiological Determination of glutamine in Human Plasma. *Arch. Biochem.*, *15*, 433-438, 1947.

— Intravenous Amino Acid Tolerance Studies in Humans. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 72, 184-187, 1949.

* Harper (H.-A.), Grossman (M.), Henderson (P.) et Steinbach. — *Am. J. Dis. Child.*, *84*, 327-339, 1952.

Henderson (L.-M.) and Snell (E.-E.). — A Uniform Medium for Determination of Amino Acids with various Microorganisms. *J. Biol. Chem.*, *172*, 15-29, 1948.

Hermann (F.), Bickel (H.), Fanconi (G.). — Einführung in die Klinische Papierchromatografie. *Helvet. Paediat. Acta*, *4*, 397, 1949.

Hickmens and Smallwood. — A study of cystinuria. In two sisters. *Biochem. J.*, *29*, 357, 1935.

Hiller (A.), Plazin (J.) and Van Slyke (D.-D.). — A study of Conditions for Kjeldahl Determination of Nitrogen in Proteins. *J. Biol. Chem.*, *176*, 1401-1420, 1948. — Kirk (P.-L.) : A One-Piece Glass Micro-Kjeldahl Distillation Apparatus, Indust. et Engin. Chem. (Anal. Ed.), *8*, 223-224, 1936.

Himsworth (H.-P.). — Lectures on the liver and its diseases. Ed. 2. Cambridge. Mass. Harvard University Press, 1950, p. 98-101.

Hottinger (A.). — Ueber Cystin-diathese. *Ann. Paediat.*, *156*, 257, 1941.

— Zur cystin diathese. *Ann. Paediat.*, *169*, 277, 1947.

Hutchin iM.-E.), Harper (H.-A.), Margen (S.) and Kinsell (L.-W.). — Microbiological Determination of Cystin, Cysteine, and Glutathione in Plasma. *J. Biol. Chem.*, *185*, 839-843, 1950.

Jackson (H.-F.) and Clarke (B.-E.). — Cystinosis. Report of two cases with post mortem Examination. *Amer. J. Dis. Child.*, *85*, 531, 1953.

Jean (R.). — Dystrophie d'origine rénale chez l'enfant. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1953, *10*, 1026-1050.

* Jeune (M.), Etienne (R.) et Charrat (R.). — Un cas de syndrome de Debré-De Toni-Fanconi par cystinose. *Pédiatrie*, 7, 159, 1952.

* Jeune (M.), Viâtel (M.), Etienne (R.) et Vibert (J.). — La cystinose. *Revue Lyon de Méd.*, *21*, 1953.

Jonxis (J.-H.-P.), Smith (P.-A.) et Huismans. — *Lancet*, *263*, 1015, 1952.

Jutisz (M.). — Acides aminés et certains de leurs dérivés. *Bull. Soc. Chim. France*, 1952, *19*, 821-830.

Kauffman (E.). — Lehrbuch der spebiellen pathologischem Anatomie, vol. 2, p. 1107. Berlin, de Gruyter, 1922.

Kennedy (J.-A.). — Cystinosis with crystals deposists in the cornea and conjonctiva; report of a case. *Amer. J. Opht.*, *35*, 1596, 1952.

King (F.-P.) and Lochridge (E.-P.). — Cystinosis; report of a case with chemical isolation and quantitative determination of cystine in lymph nades spleen and liver. *Am. J. Dis. Child.*, *82*, 446, 1951.

King, Bradley (W.). — An Anatomical study of a case of Cystinosis, Stanford. *M. Bull.* to be published.

Lederer (E.). — Aspects théoriques et pratiques de la chromatographie sur papier. *Bull. Soc. Chim. France*, 1952, *19*, 815-821.

Lewis (H.-B.). — *J. Biol. Chem.*, vol. 65, p. 187, 1925.

— The Occurence of Cystinuria in healthy Young Men and Warnen. *Ann. Int. Med.*, *6*, 183, 1932.

Lewis Brown and White. — The influence of the ingestion of cystine cysteine and methionine on the excretion of cystine in cystinuria. *J. Biol. Chem.*, *114*, 171, 1936.

Lewis and Mac Ginty. — The metabolism of sulfur. cystine content of the hair and nails of cystinurics. *J. Biol. Chem.*, *110*, 23, 1935.

Lelong (M.). — Nanisme rénal précoce avec rachitisme, troubles thermiques, hépatomégalie et glycosurie. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, *54*, 1250, 1938.

Lignac (G.-O.-E.). — Ueber Störung des Cystinstoffwechsels bei Kindern. *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, *145*, 139, 1924.

— *Munchen Med. Wschr.*, *71*, 1916, 1924.

— Stoornis der cystine staff Wisseling by kinderen in verband miet dierpraven. *Nederl. Tijdschr. V. Geneesk.*, *68*, 1987, 1924; *69*, 819, 1925.

— Nephrose en nephritis door cystine. *Nederl. Tijdschr. V. Geneesk.*, *69*, 2203, 1925.

— Zystinbefunde bei einer bestimmten Kinderkrankheit. *Verdhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch.*, *21*, 303, 1926.

— Ueber Erkrankungen (u. a. nephrose und nephritis) mit und durch. *Zystinoblagerungen in Verachiedene Organe. Krankheisfarschung*, *2*, 43, 1926.

— Nierafwijkingen, gebrekkinge graei, rachitis, en stoarnis der cystinestoffwisseling. *Nederl. Tijdschr. v. Genneesk*, *81*, 1792, 1937.

— A syndrome consisting of affections of the kidney, stunted growth rickets and diturbed cystine metabolism. *Am. J. M. Sc.*, *196*, 542, 1938.

— Ueber starung des Cystinoffwechsels bei Kindern. *Deutshes Arch. f. Kin. Med.*, *135*, 139, 1945.

* — *Revue Méd. de Liège*, *8*, 213-217, 1953.

Linneweh (F.) — *Klin. Wschrift*, 633, 1951.

Looser (R.). — Ein Fall van Cystinpecherung mit renalem Zwergwuchs nud rachitis. *Ann. Paediat.*, *163*, 251, 1944.

Lough Perilstein Heinen and Carter. — Cystinurie. The metabolism of cystine cysteine, methionine, homocystine, and S-Carboxymethyl-cystine. *J. Biol. Chem.*, *139*, 487, 1941.

Lusk (G.). — The Elements of the Science of nutrition. Ed. 3 Philadelphia. W.B. Saunders Company, p. 455, 1919.

Mac Cance. — The Physiology of the kydney in infancy and its impartance in pediatrics. *Schweiz. Med. Wschr.*, *16*, 857, 1946.

Mac Cune (D.-J.). — *Am. J. Dis. Child.*, *58*, 673, 1939.

Mac Cune (D.-J.), Mason (H.-H.), and Clarke (H.-T.). — Intractable hypophosphatemic rickets with renal glycosuria and acidosis (The Fanconi Syndrome). *Am. J. Dis. Child.*, *65*, 81, 1943.

Mac Cune. — Late rickets with glycosuria and organic acid acidosis (Fanconi type). *Am. J. Dis. Child.*, *65*, 81, 1943.

— *Am. J. Dis. Child.*, 77, 112, 1949.

Machebœuf (M.), Cachin (M.) et Blass (J.). — Application en biologie clinique de la microchromatographie sur papier. *Ann. Biol. Clin.*, 1952, *10*, 22-43.

Marchal (J.-G.), Mittwer (T.). — Modification apportée à la technique chromatographique en arcs de cercles. *C.R. Soc. Biol.* *145*, 417, 1951.

Marchal (J.-G.) et Bener. — Modification apportée à la chromatographie en arcs de cercles. Travaux du Lab. de Microb. de la Faculté de Médecine de Nancy, fasc. 17, 187, 1953.

* Maschas (H.), Lamotte (M.), Lamotte-Barillon (S.) et Barbier (P.).

— Un cas de cystinose révélée par une lithiase urinaire. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 491, 1948.

Milhaud (G.). — Le métabolisme des acides aminés dans la cirrhose pigmentaire. *Sem. Hôp. Paris, Arch. Soc. Biol. Méd.*, 1953, *29*, B 134-136.

Monod (C.). — Un cas de cystinose. *Helv. Paediat. Acta*, *6*, 534, 1951.

Muller (J.-H.). — *J. Biol. Chem.*, *56*, 157 et *58*, 373, 1923-1924.

Neuberg. — Die selteneren Starungen im Eiweistofwechsel, in Handbuch der Pathologie des Stofwechsels ed. by C. Von Noorden, vol. 11, p. 464. Hirsshwald, 1907.

Nobécourt (P.), Cathala (J.), Briskas (S.-B.) et Morel. — Grand rachitisme hypotrophique et ostéomalacique avec hepatosplénomégalie, glycosurie, albuminurie, hypophosphatémie et acidose (nanisme glyconéphrosique avec rachitisme hypophosphatémique de Fanconi). *Arch. Méd. des Enf.*, *41*, 204, 1938.

Pache (H.-D.). — Ueber die Cystein-Cystein-Stoffwechselstorung der ersten Lebenzeit und ihre Behehung zu Zwergwuchs und renaler rachitis. *Zschr. f. Kinderh.*, *62*, 1, 1940.

Paget (M.) et Liefooghe (J.). — L'élimination rénale des acides aminés. *Ann. Biol. Clin.*, 1954, *12*, 122-128.

Phillpott (M.-G.), Harvey (C.-C.) et Finche. — *Acta Paed.*, *42* (supp. 90), p. 114, 1952.

Prakken (H.). — A case of congenital cystinuria. *J. Pediat.*, *40*, 186-191, 1952.

Rapoport (M.). — Inborn Errors of Metabolism, in Mitchell-Nelson : Textbook of Pediatrics. Ed. 5. Philadelphia. W.B. Saunders Company, p. 288, 1950

Rose (W.-C.) and coll. — *J. Biol. Chem.*, 144, 1936.

Rose and Wood. — The synthesis of cystinosis in vivo. *J. Biol. Chem.*, *141*, 381, 1941.

Rossle (R.). — Beitrage zur frage der Speicherungskrankheiten Verhand Geselsch. Verdauungskr., *14*, 133, 1938.

Roulet (F.). — Das anatomische Bild der cystinkrankheit mit Zwagwushs. *Ann. Paediat*, *156*, 284, 1941.

Russel and Barrie. — Storage of cystine in the systeme reticulo-endothelial and its association with chronic nephritis and renal rickets. *Lancet*, 2, 399, 1936.

Sauberlich (H.-E.) and Baumann (C.-A.). — Amicrobiological determination of alanine. *J. Biol. Chem*, *177*, 545-550, 1949.

Schummelfelder (N.). — *Verh. Deutsch. Path. Ges.*, *36*, 342, 1951.

Schwartz (W.). — Tesaurismosi cistinica con aminoaciduria e nanismo. *Minerva Pediatrica*, *1*, 1, 1954.

Smyth (F.-S.). — In discussion on Guild, Pierce and Lilienthal. *Am. J. Dis. Child*, *54*, 1186, 1937.

Steele (B.-F.), Sauberlich (H.-E.), Reynolds (M.-S.) and Baumann (C.-A.). — Media for Leuconastoc mesenteroides P-60 and L. Citrovarum 8081. *J. Biol. Chem.*, *177*, 533-544, 1949.

Stein (W.-H.). — Excretion of Amino Acids in Cystinuria. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 78, 705-708, 1951.

Stein (W.-H.). — A chromatographic investigation of the amino-acid constituents of normal urine. *J. Biol. Chem.*, 1953, *201*, 45-58.

Stowers (J.-M.) and Dent (C.-E.). — *Q. J. Med. Oxf.*, 1947, *16*, 275.

Sturzenegger (H.). — Zur pathologischen Anatomie des frühinfantilen nephrotisch. Glykasurischen Zwergwuchses mit hypophosphätamischer Rachitis (Fanconi). *Ann. Paediat.*, *153*, 1, 1939.

De Toni (G.). — Remarks on the relations between Renal Rickets (Renal Dwarfism) and Renal Diabetes. *Acta Paediat*, *16*, 479, 1933.

Ullrich (O.). — Zur Klinik und Erbbiologie der Cystindiathese als übergeardnete Störung bei renalem Zwergwuchs und renaler Rachitis. z. Kinderheilk., *66*, 154, 1948.

Van Creveld and Grumbaun. — Renal rickets and cystinuria. *Acta Paediat.*, *29*, 183, 1942.

Van der Zijl and Heslinga. — Cystinurie en renale dwergraei gepaard med pyramid pyramidale en extrapyramidale. *Verschisjelen Nederl. Tijdschr. Geneesk*, *84*, 2120, 1940.

Van Slyke (D.-D.), Mac Fadyen (D.-A.) and Hamilton (P.-B.). — The Gasometric Determination of Amino Acids in Urine by the Ninhydrin-Carbon Dioxide Method. *J. Biol. Chem.*, *150*, 251-258, 1943.

Van Slyke (D.-D.) and Kugel (V.-H.). — Improvements in Manometric Micro-Kjeldahl and Blood Urea Methods. *J. Biol. Chem.*, *102*, 489-497, 1935.

Verger (P.), Servanti, Dupuy (P.), Bentegeat (J.) et Despiau. — Cystinurie, lithiase cystinique et cystinose. A propos de deux observations récentes. *Arch. Franç. de Pédiat.*, *9*, 776, 1952.

Vibert (J.). — Contribution à l'étude de la cystinose. Thèse Lyon, 1952.

Warren-Harris. — *Annals of Eugenics*, *9*, 1953.

Waser (P.). — Pathologische Anatomie der Cystinspeicherungskrankheit anhand eines im Frühstadium verstorbenen Kindes. *Helvet. Paediat. Acta*, *1*, 206, 1946.

Weber (H.). — Beitrag zur Frage der Nierenfunktions störung bei Cystinosis. *Helvet. Paediat. Acta*, *8*, 348, 1953.

Weyers (H.). — Neue Befunde zur Diagnose und Klinik der chronischen Amino-Acidurie mit Cystinspeicherung. *Acta Paed.*, *41*, 334, 1952.

Williams (R.-J.) and Kirbky. — *Science*, 1948, *107*, 481.

Williamson (D.-A.-J.). — Cystinosis. *Arch. Dis. Child.*, 27, 356, 1952.

Wolff (N.). — Histologische Untersuchung und Befunde des Gehirns bei einem Fall von Cystinspeicherkrankheit. *Arch. Psych. u. Nervennkr.*, *188*, 456, 1952.

Yeh (H.-L.), Frankl (W.), Dunn (M.-S.), Parker (P.), Hughes (B.) and Gyorgy (P.). — The urinary excretion of amino acids by a cystinuric subject. *Am. J. M. Sc.*, *214*, 507-512, 1947.

Zittel and O'Dill. — The determination of cystine. The use of cuprous oxide for simultaneous reduction and precipitation of cystine as the cuprous mercaptide. *J. Biol. Chem.*, *139*, 753, 1941.

TABLE DES MATIERES

PLAN 17

LA LITHIASE CYSTINIQUE :

Généralités 19

Les données de la chromatographie dans la lithiase cystinique 23

LES AUTRES AMINO-ACIDURIES :

La cystinose 33

Les principales autres cystinuries 37

RELATIONS ENTRE LITHIASE CYSTINIQUE ET CYSTINOSE :

Principaux tests de différenciation 41

Principales théories encore en présence 42

Apport de nos résultats chromatographiques à ces théories 47

OBSERVATIONS 49

RESULTATS DE NOS ANALYSES CHROMATOGRAPHIQUES :

Méthode employée 53

Urines de la famille H... 55

Urines de la famille L... 57

CONCLUSIONS 59

BIBLIOGRAPHIE 63